

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Biele oválne bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VCL” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako náhradná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane znížený kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať podľa možnosti ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Impridou HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Impridy HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Impridy HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Impridy HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Imprida HCT vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie a ischemická choroba srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím Impridy HCT, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Deti a dospievajúci

Použitie Impridy HCT sa netýka detí a dospievajúcich (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) v indikácii esenciálna hypertenzia.

Spôsob podania

Impridu HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfonamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Ťažké zhoršenie funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anúria a dialyzovaní pacienti.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlorotiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlorotiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Impridou HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Imprida HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

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

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní Impridy HCT sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlorotiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poškodení funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

Valsartan

Súčasné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlorotiazid

Liečba Impridou HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkolvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Imprida HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Impridou HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Poškodenie funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Impridy HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Impridy HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy HCT.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje o používaní Impridy HCT u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke.

Transplantácia obličky

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

Poškodenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľučou, zatiaľ čo amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Imprida HCT nie je vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Zlyhávajúce srdce a ischemická choroba srdca

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (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.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním 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 zlyhávania srdca.

Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

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).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Imprida HCT u tejto populácie neodporúča.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Imprida HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Impridou HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až jedného týždňa od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivosti na hydrochlorotiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií Impridy HCT s inými liekmi sa nevykonali. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Imprida HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	Lítium	Počas súčasného podávania inhibítorov ACE a tiazidov, napr. hydrochlorotiazidu, sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Napriek nedostatočným skúsenostiam so súčasným podávaním valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa ukáže, že je potrebná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
Valsartan	Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín draslíka.
Amlodipín	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

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Amlodipín	<i>Inhibítory CYP3A4</i> (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	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.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])	K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i>) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.
	<i>Simvastatín</i>	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.

	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	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.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú súčasne. Okrem toho súbežné užívanie Impridy HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)</i> – <i>Metformín</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika. Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	<i>Cyklosporín</i>	Súčasná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

<i>Digitálisové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
<i>Kontrastné látky obsahujúce jód</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
<i>Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.
<i>Nedépolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarin)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [DRI]).
<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
---------------------------------	---

Žiadne interakcie

Jednotlivá zložka	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Impridy HCT		
Valsartan	<i>Iné</i> (cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid)	Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid. Niektoré z týchto látok môžu interagovať s hydrochlorotiazidovou zložkou Impridy HCT (pozri interakcie súvisiace s HCT).
Amlodipín	<i>Iné</i>	V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

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 (poškodenie 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).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Nie sú skúsenosti s používaním Impridy HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie Impridy HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu a/alebo amlodipínu počas dojčenia.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Impridy HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Imprida HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. 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 fertilite pri Impride HCT.

Valsartan

Valsartan nemal 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Impridy HCT uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s Impridou HCT a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu.

Informácie o Impride HCT

Bezpečnosť Impridy HCT sa vyhodnotila pri jej maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlorotiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby Impridou HCT závraty a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii Impridy HCT len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabil hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú Impridy HCT (amlodipín/valsartan/HCT) a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

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 HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlm kostnej drene	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Pokles hemoglobínu a hematokritu	--	--	Neznáme	--
	Hemolytická anémia	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	--	--	Neznáme	--
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	--	--	--	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--	--
	Hyperkalcémia	Menej časté	--	--	Zriedkavé
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	--	--	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	--	--	--	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	--	--	--	Zriedkavé

Psychické poruchy	Depresia	--	--	--	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--	--
	Závraty	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Posturálne závraty, závraty pri námahe	Menej časté	--	--	--
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	--	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Letargia	Menej časté	--	--	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	--	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--	--
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	--	--
	Tremor	--	Menej časté	--	--
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	--	--	--	Neznáme
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Menej časté	--	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté	--
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie		Časté	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--	--
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	--	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	--	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	--
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	--	--
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	--	Menej časté	--	--
	Podráždenie hrdla	Menej časté	--	--	--

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zápachajúci dych	Menej časté	--	--	--
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--	--
	Zápcha	--	--	--	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedenia	--	--	--	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--	--
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	--	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	--	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Vzostup hepatálnych enzýmov vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--	Neznáme
	Exantém	--	Menej časté	--	--
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	--	--
	Reakcia z fotosenzitivity*	--	--	--	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Purpura	--	Menej časté	--	Zriedkavé
	Exantém	--	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--	Časté
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	--	--	--	Veľmi zriedkavé

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	--	Menej časté	--	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--	--
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Svalová slabosť	Menej časté	--	--	--
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Bolesť končatín	Menej časté	--	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšenie kreatinínu v sére	Menej časté	--	Neznáme	--
	Porucha močenia		Menej časté		
	Nyktúria	--	Menej časté	--	--
	Polakizúria	Časté	Menej časté		
	Dysfunkcia obličiek				Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	--	--	Neznáme
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	--	Časté
	Gynekomastia		Menej časté	--	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	--	--	--
	Asténia	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Nepříjemné pocity, celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	--	--
	Edém	Časté	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--	--
	Pyrexia				Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie lipidov		--		Veľmi časté
	Zvýšenie močovinového dusíka v krvi	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Menej časté	--	--	
	Glykozúria				Zriedkavé
	Zníženie draslíka v sére	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie draslíka v sére	--	--	Neznáme	--
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	--	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--	--

* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridou HCT 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. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridou HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Amlodipín

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.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Hydrochlorotiazid

Predávkovanie hydrochlorotiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími príznakmi a prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojené so súbežným podávaním digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné (valsartan), kombinácie s derivátmi dihydropyridínu (amlodipín) a tiazidovými diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipín a hydrochlorotiazid.

Imprida HCT kombinuje tri 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 a hydrochlorotiazid patrí do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Imprida HCT sa skúmala v dvojito slepej štúdii kontrolovanej účinným liekom u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107) dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlorotiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlorotiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri Impride HCT, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlorotiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri Impride HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlorotiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania ich maximálnej dávky Impridy HCT. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahol zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri Impride HCT (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ($p < 0,0001$).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlorotiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlorotiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride HCT 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.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

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.

Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretik a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na^+Cl^- , možno kompetíciou o miesto Cl^- , čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Impridu HCT s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich pri esenciálnej hypertenzii. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní Impridy HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu za 6-8 hodín, valsartanu za 3 hodiny a hydrochlorotiazidu za 2 hodiny. Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu z Impridy HCT sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekoch.

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 nesprievádza 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 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 klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia: Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (t_{max} približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia: Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Biotransformácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

Eliminácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlorotiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo 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.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale nepreukázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

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

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obľičiek môžu preto dostať obvyklú začiatočnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obľičiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obľičiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obľičiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obľičiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti s insuficienciou 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). Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan/Hydrochlorotiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlorotiazidu, valsartanu/hydrochlorotiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu (Imprida HCT) vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cieľová orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj Impridy HCT pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obľičke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkoľvek interakcii medzi týmito látkami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší 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 a genotoxicity 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 močoviny v plazme 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 podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

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

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 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: 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

PVC/PVDC perforované blistre s jednotlivými dávkami na použitie v nemocniciach:

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

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

15.10.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Bledožlté oválne bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VDL” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako náhradná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane znížený kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať podľa možnosti ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Impridou HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Impridy HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Impridy HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Impridy HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Imprida HCT vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie a ischemická choroba srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím Impridy HCT, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Deti a dospievajúci

Použitie Impridy HCT sa netýka detí a dospievajúcich (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) v indikácii esenciálna hypertenzia.

Spôsob podania

Impridu HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfonamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Ťažké zhoršenie funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anúria a dialyzovaní pacienti.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlorotiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlorotiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Impridou HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Imprida HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

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

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní Impridy HCT sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlorotiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poškodení funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

Valsartan

Súčasné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlorotiazid

Liečba Impridou HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkolvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Imprida HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Impridou HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Poškodenie funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Impridy HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Impridy HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy HCT.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje o používaní Impridy HCT u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke.

Transplantácia obličky

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

Poškodenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou, zatiaľ čo amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Imprida HCT nie je vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (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.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním 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 zlyhávania srdca.

Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

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).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Imprida HCT u tejto populácie neodporúča.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalcémie. Imprida HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémiamôže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítých teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Impridou HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až jedného týždňa od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií Impridy HCT s inými liekmi sa nevykonali. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Imprida HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	Lítium	Počas súčasného podávania inhibítorov ACE a tiazidov, napr. hydrochlorotiazidu, sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Napriek nedostatočným skúsenostiam so súčasným podávaním valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa ukáže, že je potrebná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
Valsartan	Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín draslíka.
Amlodipín	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

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Amlodipín	<i>Inhibítory CYP3A4</i> (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	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.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antikonzulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])	K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i>) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.
	<i>Simvastatín</i>	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.

	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	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.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú súčasne. Okrem toho súbežné užívanie Impridy HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)</i> – <i>Metformín</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika. Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	<i>Cyklosporín</i>	Súčasná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

<i>Digitálisové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
<i>Kontrastné látky obsahujúce jód</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
<i>Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.
<i>Nedépolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarin)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [DRI]).
<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
---------------------------------	---

Žiadne interakcie

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan	<i>Iné</i> (cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid)	Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid. Niektoré z týchto látok môžu interagovať s hydrochlorotiazidovou zložkou Impridy HCT (pozri interakcie súvisiace s HCT).
Amlodipín	<i>Iné</i>	V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

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 (poškodenie 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).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopénia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Nie sú skúsenosti s používaním Impridy HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie Impridy HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu a/alebo amlodipínu počas dojčenia.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Impridy HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Imprida HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. 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 fertilite pri Impride HCT.

Valsartan

Valsartan nemal 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 štúdiu u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Impridy HCT uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s Impridou HCT a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu.

Informácie o Impride HCT

Bezpečnosť Impridy HCT sa vyhodnotila pri jej maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlorotiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby Impridou HCT závraty a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii Impridy HCT len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabil hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú Impridy HCT (amlodipín/valsartan/HCT) a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

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 HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlm kostnej drene	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Pokles hemoglobínu a hematokritu	--	--	Neznáme	--
	Hemolytická anémia	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	--	--	Neznáme	--
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	--	--	--	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--	--
	Hyperkalcémia	Menej časté	--	--	Zriedkavé
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	--	--	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	--	--	--	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	--	--	--	Zriedkavé

Psychické poruchy	Depresia	--	--	--	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--	--
	Závraty	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Posturálne závraty, závraty pri námahe	Menej časté	--	--	--
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	--	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Letargia	Menej časté	--	--	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	--	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--	--
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	--	--
	Tremor	--	Menej časté	--	--
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	--	--	--	Neznáme
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Menej časté	--	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté	--
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie		Časté	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--	--
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	--	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	--	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	--
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	--	--
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	--	Menej časté	--	--
	Podráždenie hrdla	Menej časté	--	--	--

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zápachajúci dych	Menej časté	--	--	--
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--	--
	Zápcha	--	--	--	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedenia	--	--	--	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--	--
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	--	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	--	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Vzostup hepatálnych enzýmov vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--	Neznáme
	Exantém	--	Menej časté	--	--
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	--	--
	Reakcia z fotosenzitivity*	--	--	--	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Purpura	--	Menej časté	--	Zriedkavé
	Exantém	--	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--	Časté
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	--	Menej časté	--	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--	--
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Svalová slabosť	Menej časté	--	--	--
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Bolesť končatín	Menej časté	--	--	--

Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšenie kreatinínu v sére	Menej časté	--	Neznáme	--
	Porucha močenia		Menej časté		
	Nyktúria	--	Menej časté	--	--
	Polakizúria	Časté	Menej časté		
	Dysfunkcia obličiek				Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	--	--	Neznáme
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	--	Časté
	Gynekomastia		Menej časté	--	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	--	--	--
	Asténia	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Nepříjemné pocity, celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	--	--
	Edém	Časté	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--	--
	Pyrexia				Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie lipidov		--		Veľmi časté
	Zvýšenie močovínového dusíka v krvi	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Menej časté	--	--	
	Glykozúria				Zriedkavé
	Zníženie draslíka v sére	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie draslíka v sére	--	--	Neznáme	--
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	--	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--	--

* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridou HCT 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. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridou HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Amlodipín

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.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Hydrochlorotiazid

Predávkovanie hydrochlorotiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími príznakmi a prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným podávaním digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné (valsartan), kombinácie s derivátmi dihydropyridínu (amlodipín) a tiazidovými diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipín a hydrochlorotiazid.

Imprida HCT kombinuje tri 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 a hydrochlorotiazid patrí do triedy tiazidových diuretik. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Imprida HCT sa skúmala v dvojito slepej štúdií kontrolovanej účinným liekom u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107) dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlorotiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlorotiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri Impride HCT, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlorotiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri Impride HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlorotiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania ich maximálnej dávky Impridy HCT. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahol zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri Impride HCT (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ($p < 0,0001$).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlorotiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlorotiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride HCT 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.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

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.

Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretík a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, možno kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Impridu HCT s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich pri esenciálnej hypertenzii. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní Impridy HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu za 6-8 hodín, valsartanu za 3 hodiny a hydrochlorotiazidu za 2 hodiny.

Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu z Impridy HCT sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekoch.

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 nesprievádza 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 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 klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia: Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ($t_{\max}$ približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia: Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Biotransformácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

Eliminácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlorotiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo 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.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale nepreukázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu poškodenie 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.

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek môžu preto dostať obvyklú začiatočnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti s insuficienciou 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). Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan/Hydrochlorotiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlorotiazidu, valsartanu/hydrochlorotiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu (Imprida HCT) vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cieľová orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj Impridy HCT pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obličke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkoľvek interakcii medzi týmito látkami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší 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 amlodipíniumbesilátom 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 myší 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 a genotoxicity 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 močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofíliu 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 podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

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

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza

Makrogol 4000

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 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: 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

PVC/PVDC perforované blistre s jednotlivými dávkami na použitie v nemocniciach:

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

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/013-024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

15.10.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Žlté oválne bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VEL” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako náhradná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane znížený kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať podľa možnosti ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Impridou HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Impridy HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Impridy HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Impridy HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Imprida HCT vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie a ischemická choroba srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím Impridy HCT, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Deti a dospievajúci

Použitie Impridy HCT sa netýka detí a dospievajúcich (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) v indikácii esenciálna hypertenzia.

Spôsob podania

Impridu HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfonamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Ťažké zhoršenie funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anúria a dialyzovaní pacienti.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlorotiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlorotiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Impridou HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Imprida HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

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

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní Impridy HCT sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlorotiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poškodení funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

Valsartan

Súčasné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlorotiazid

Liečba Impridou HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkolvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Imprida HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Impridou HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Poškodenie funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Impridy HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Impridy HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy HCT.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje o používaní Impridy HCT u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke.

Transplantácia obličky

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

Poškodenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou, zatiaľ čo amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Imprida HCT nie je vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (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.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním 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 zlyhávania srdca.

Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

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).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Imprida HCT u tejto populácie neodporúča.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalcémie. Imprida HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémiamôže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie príštích teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Impridou HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až jedného týždňa od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií Impridy HCT s inými liekmi sa nevykonali. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Imprida HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	Lítium	Počas súčasného podávania inhibítorov ACE a tiazidov, napr. hydrochlorotiazidu, sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Napriek nedostatočným skúsenostiam so súčasným podávaním valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa ukáže, že je potrebná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
Valsartan	Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín draslíka.
Amlodipín	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

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Amlodipín	<i>Inhibítory CYP3A4</i> (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	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.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antikonzulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])	K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i>) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.
	<i>Simvastatín</i>	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.

	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	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.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú súčasne. Okrem toho súbežné užívanie Impridy HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretik s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretik tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)</i> – <i>Metformín</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika. Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súčasné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	<i>Cyklosporín</i>	Súčasná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

<i>Digitálisové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
<i>Kontrastné látky obsahujúce jód</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
<i>Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.
<i>Nedépolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarin)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [DRI]).
<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
---------------------------------	---

Žiadne interakcie

Jednotlivá zložka	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Impridy HCT		
Valsartan	<i>Iné</i> (cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid)	Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid. Niektoré z týchto látok môžu interagovať s hydrochlorotiazidovou zložkou Impridy HCT (pozri interakcie súvisiace s HCT).
Amlodipín	<i>Iné</i>	V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

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 (poškodenie 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).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Nie sú skúsenosti s používaním Impridy HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie Impridy HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu a/alebo amlodipínu počas dojčenia.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Impridy HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Imprida HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. 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 fertilite pri Impride HCT.

Valsartan

Valsartan nemal 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Impridy HCT uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s Impridou HCT a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu.

Informácie o Impride HCT

Bezpečnosť Impridy HCT sa vyhodnotila pri jej maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlorotiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby Impridou HCT závraty a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii Impridy HCT len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabil hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú Impridy HCT (amlodipín/valsartan/HCT) a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

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 HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlm kostnej drene	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Pokles hemoglobínu a hematokritu	--	--	Neznáme	--
	Hemolytická anémia	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	--	--	Neznáme	--
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	--	--	--	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--	--
	Hyperkalcémia	Menej časté	--	--	Zriedkavé
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	--	--	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	--	--	--	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	--	--	--	Zriedkavé

Psychické poruchy	Depresia	--	--	--	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--	--
	Závraty	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Posturálne závraty, závraty pri námahe	Menej časté	--	--	--
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	--	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Letargia	Menej časté	--	--	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	--	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--	--
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	--	--
	Tremor	--	Menej časté	--	--
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	--	--	--	Neznáme
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Menej časté	--	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté	--
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie		Časté	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--	--
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	--	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	--	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	--
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	--	--
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	--	Menej časté	--	--
	Podráždenie hrdla	Menej časté	--	--	--

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zápachajúci dych	Menej časté	--	--	--
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--	--
	Zápcha	--	--	--	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedenia	--	--	--	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--	--
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	--	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	--	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Vzostup hepatálnych enzýmov vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--	Neznáme
	Exantém	--	Menej časté	--	--
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	--	--
	Reakcia z fotosenzitivity*	--	--	--	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Purpura	--	Menej časté	--	Zriedkavé
	Exantém	--	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--	Časté
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	--	Menej časté	--	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--	--
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Svalová slabosť	Menej časté	--	--	--
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Bolesť končatín	Menej časté	--	--	--

Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšenie kreatinínu v sére	Menej časté	--	Neznáme	--
	Porucha močenia		Menej časté		
	Nyktúria	--	Menej časté	--	--
	Polakizúria	Časté	Menej časté		
	Dysfunkcia obličiek				Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	--	--	Neznáme
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	--	Časté
	Gynekomastia		Menej časté	--	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	--	--	--
	Asténia	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Nepříjemné pocity, celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	--	--
	Edém	Časté	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--	--
	Pyrexia				Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie lipidov		--		Veľmi časté
	Zvýšenie močovínového dusíka v krvi	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Menej časté	--	--	
	Glykozúria				Zriedkavé
	Zníženie draslíka v sére	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie draslíka v sére	--	--	Neznáme	--
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	--	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--	--

* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridou HCT 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. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridou HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Amlodipín

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.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Hydrochlorotiazid

Predávkovanie hydrochlorotiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími príznakmi a prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným podávaním digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné (valsartan), kombinácie s derivátmi dihydropyridínu (amlodipín) a tiazidovými diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipín a hydrochlorotiazid.

Imprida HCT kombinuje tri 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 a hydrochlorotiazid patrí do triedy tiazidových diuretik. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Imprida HCT sa skúmala v dvojito slepej štúdií kontrolovanej účinným liekom u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107) dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlorotiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlorotiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri Impride HCT, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlorotiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri Impride HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlorotiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania ich maximálnej dávky Impridy HCT. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahol zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri Impride HCT (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ($p < 0,0001$).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlorotiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlorotiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride HCT 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.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

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.

Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretík a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, možno kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Impridu HCT s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich pri esenciálnej hypertenzii. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní Impridy HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu za 6-8 hodín, valsartanu za 3 hodiny a hydrochlorotiazidu za 2 hodiny.

Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu z Impridy HCT sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekoch.

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 nesprievádza 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 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 klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia: Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (t_{max} približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia: Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Biotransformácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

Eliminácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlorotiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo 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.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale nepreukázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu poškodenie 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.

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek môžu preto dostať obvyklú začiatočnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti s insuficienciou 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). Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan/Hydrochlorotiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlorotiazidu, valsartanu/hydrochlorotiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu (Imprida HCT) vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cieľová orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj Impridy HCT pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obličke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkoľvek interakcii medzi týmito látkami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší 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 amlodipíniumbesilátom 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 myší 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 a genotoxicity 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 močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofíliu 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 podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

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

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza

Makrogol 4000

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať 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: 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

PVC/PVDC perforované blistre s jednotlivými dávkami na použitie v nemocniciach:

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

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/025-036

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

15.10.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Hnedožlté oválne bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VHL” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako náhradná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane znížený kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať podľa možnosti ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Impridou HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Impridy HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Impridy HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Impridy HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Imprida HCT vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie a ischemická choroba srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím Impridy HCT, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Deti a dospievajúci

Použitie Impridy HCT sa netýka detí a dospievajúcich (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) v indikácii esenciálna hypertenzia.

Spôsob podania

Impridu HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfonamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Ťažké zhoršenie funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anúria a dialyzovaní pacienti.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlorotiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlorotiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Impridou HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Imprida HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

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

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní Impridy HCT sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlorotiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poškodení funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

Valsartan

Súčasné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlorotiazid

Liečba Impridou HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkolvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Imprida HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Impridou HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčička.

Poškodenie funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Impridy HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Impridy HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy HCT.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje o používaní Impridy HCT u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke.

Transplantácia obličky

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

Poškodenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou, zatiaľ čo amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Imprida HCT nie je vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (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.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním 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 zlyhávania srdca.

Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

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).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Imprida HCT u tejto populácie neodporúča.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalcémie. Imprida HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie príštích teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Impridou HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až jedného týždňa od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií Impridy HCT s inými liekmi sa nevykonali. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Imprida HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	Lítium	Počas súčasného podávania inhibítorov ACE a tiazidov, napr. hydrochlorotiazidu, sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Napriek nedostatočným skúsenostiam so súčasným podávaním valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa ukáže, že je potrebná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
Valsartan	Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín draslíka.
Amlodipín	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

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Amlodipín	<i>Inhibítory CYP3A4</i> (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	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.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])	K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i>) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.
	<i>Simvastatín</i>	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.

	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	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.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú súčasne. Okrem toho súbežné užívanie Impridy HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká) – Metformín</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika. Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	<i>Cyklosporín</i>	Súčasná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

<i>Digitálisové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
<i>Kontrastné látky obsahujúce jód</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
<i>Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.
<i>Nedépolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarin)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [DRI]).
<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
---------------------------------	---

Žiadne interakcie

Jednotlivá zložka	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Impridy HCT		
Valsartan	<i>Iné</i> (cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid)	Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid. Niektoré z týchto látok môžu interagovať s hydrochlorotiazidovou zložkou Impridy HCT (pozri interakcie súvisiace s HCT).
Amlodipín	<i>Iné</i>	V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

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 (poškodenie 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).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Nie sú skúsenosti s používaním Impridy HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie Impridy HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu a/alebo amlodipínu počas dojčenia.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Impridy HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Imprida HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. 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 fertilitě pri Impride HCT.

Valsartan

Valsartan nemal 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Impridy HCT uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s Impridou HCT a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu.

Informácie o Impride HCT

Bezpečnosť Impridy HCT sa vyhodnotila pri jej maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlorotiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby Impridou HCT závraty a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii Impridy HCT len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabil hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú Impridy HCT (amlodipín/valsartan/HCT) a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

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 HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlm kostnej drene	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Pokles hemoglobínu a hematokritu	--	--	Neznáme	--
	Hemolytická anémia	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	--	--	Neznáme	--
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou		Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	--	--	--	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé

Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--	--
	Hyperkalciémia	Menej časté	--	--	Zriedkavé
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	--	--	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	--	--	--	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	--	--	--	Zriedkavé
Psychické poruchy	Depresia	--	--	--	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--	--
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--	--
	Závraty	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Posturálne závraty, závraty pri námahe	Menej časté	--	--	--
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	--	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Letargia	Menej časté	--	--	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	--	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--	--
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	--	--
	Tremor	--	Menej časté	--	--
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	--	--	--	Neznáme
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Menej časté	--	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté	--
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	--	Časté	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--	--
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	--	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	--	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	--
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	--	--
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	--	Menej časté	--	--
	Podráždenie hrdla	Menej časté	--	--	--
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nepríjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zapáchajúci dych	Menej časté	--	--	--
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--	--
	Zápcha	--	--	--	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedenia	--	--	--	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--	--
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	--	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	--	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Vzostup hepatálnych enzýmov vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--	Neznáme
	Exantém	--	Menej časté	--	--
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	--	--
	Reakcia z fotosenzitivity*	--	--	--	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Purpura	--	Menej časté	--	Zriedkavé
	Exantém	--	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--	Časté
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	--	--	--	Veľmi zriedkavé

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	--	Menej časté	--	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--	--
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Svalová slabosť	Menej časté	--	--	--
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Bolesť končatín	Menej časté	--	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšenie kreatinínu v sére	Menej časté	--	Neznáme	--
	Porucha močenia		Menej časté		
	Nyktúria	--	Menej časté	--	--
	Polakizúria	Časté	Menej časté		
	Dysfunkcia obličiek				Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	--	--	Neznáme
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	--	Časté
	Gynekomastia		Menej časté	--	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	--	--	--
	Asténia	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Nepříjemné pocity, celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	--	--
	Edém	Časté	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--	--
	Pyrexia				Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie lipidov		--		Veľmi časté
	Zvýšenie močovinového dusíka v krvi	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Menej časté	--	--	
	Glykozúria				Zriedkavé
	Zníženie draslíka v sére	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie draslíka v sére	--	--	Neznáme	--
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	--	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--	--

* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridou HCT 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. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridou HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Amlodipín

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.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Hydrochlorotiazid

Predávkovanie hydrochlorotiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími príznakmi a prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojené so súbežným podávaním digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné (valsartan), kombinácie s derivátmi dihydropyridínu (amlodipín) a tiazidovými diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipín a hydrochlorotiazid.

Imprida HCT kombinuje tri 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 a hydrochlorotiazid patrí do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Imprida HCT sa skúmala v dvojito slepej štúdii kontrolovanej účinným liekom u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107) dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlorotiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlorotiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri Impride HCT, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlorotiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri Impride HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlorotiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania ich maximálnej dávky Impridy HCT. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahol zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri Impride HCT (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ($p < 0,0001$).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlorotiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlorotiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride HCT 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.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

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.

Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretik a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, možno kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Impridu HCT s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich pri esenciálnej hypertenzii. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní Impridy HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu za 6-8 hodín, valsartanu za 3 hodiny a hydrochlorotiazidu za 2 hodiny. Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu z Impridy HCT sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekoch.

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 nesprievádza 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 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 klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia: Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ($t_{\max}$ približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia: Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Biotransformácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

Eliminácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlorotiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo 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.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale nepreukázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

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

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek môžu preto dostať obvyklú začiatočnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti s insuficienciou 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). Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan/Hydrochlorotiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlorotiazidu, valsartanu/hydrochlorotiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu (Imprida HCT) vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cieľová orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj Impridy HCT pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obličke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkolvek interakcii medzi týmito látkami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší 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 zrelých 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 a genotoxicity 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 močoviny v plazme 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 podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

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

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza

Makrogol 4000

Mastenec

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 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: 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

PVC/PVDC perforované blistre s jednotlivými dávkami na použitie v nemocniciach:

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

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/037-048

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

15.10.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Hnedožlté oválne bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VFL” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako náhradná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane znížený kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať podľa možnosti ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Impridou HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Impridy HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Impridy HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlorotiazidovú zložku je použitie Impridy HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (rýchlosť glomerulovej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Imprida HCT vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie a ischemická choroba srdca

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím Impridy HCT, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Deti a dospievajúci

Použitie Impridy HCT sa netýka detí a dospievajúcich (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) v indikácii esenciálna hypertenzia.

Spôsob podania

Impridu HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfonamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Ťažké zhoršenie funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anúria a dialyzovaní pacienti.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlorotiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlorotiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Impridou HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Imprida HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

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

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní Impridy HCT sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlorotiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poškodení funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

Valsartan

Súčasné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlorotiazid

Liečba Impridou HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkolvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlorotiazidom, Imprida HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlorotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Impridou HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Poškodenie funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Impridy HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Impridy HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy HCT.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje o používaní Impridy HCT u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke.

Transplantácia obličky

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

Poškodenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou, zatiaľ čo amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Imprida HCT nie je vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (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.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním 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 zlyhávania srdca.

Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

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).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Imprida HCT u tejto populácie neodporúča.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlorotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalcémie. Imprida HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémiamôže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie príštích teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Impridou HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlorotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až jedného týždňa od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlorotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Impridy HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií Impridy HCT s inými liekmi sa nevykonali. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Imprida HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	Lítium	Počas súčasného podávania inhibítorov ACE a tiazidov, napr. hydrochlorotiazidu, sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Napriek nedostatočným skúsenostiam so súčasným podávaním valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa ukáže, že je potrebná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
Valsartan	Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín draslíka.
Amlodipín	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

Jednotlivá zložka Impridy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Amlodipín	<i>Inhibítory CYP3A4</i> (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	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.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antikonzulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])	K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i>) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.
	<i>Simvastatín</i>	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.

	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	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.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlorotiazidu, keď sa podávajú súčasne. Okrem toho súbežné užívanie Impridy HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)</i> – <i>Metformín</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika. Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	<i>Cyklosporín</i>	Súčasná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

<i>Digitálisové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
<i>Kontrastné látky obsahujúce jód</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlorotiazidu a živice, keď sa hydrochlorotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
<i>Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlorotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlorotiazidu a metyldopy.
<i>Nedépolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarin)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [DRI]).
<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlorotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
---------------------------------	---

Žiadne interakcie

Jednotlivá zložka	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Impridy HCT		
Valsartan	<i>Iné</i> (cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid)	Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid. Niektoré z týchto látok môžu interagovať s hydrochlorotiazidovou zložkou Impridy HCT (pozri interakcie súvisiace s HCT).
Amlodipín	<i>Iné</i>	V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

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 (poškodenie 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).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Nie sú skúsenosti s používaním Impridy HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie Impridy HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu a/alebo amlodipínu počas dojčenia.

Hydrochlorotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Impridy HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Imprida HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. 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 HCT.

Valsartan

Valsartan nemal 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Impridy HCT uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s Impridou HCT a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu.

Informácie o Impride HCT

Bezpečnosť Impridy HCT sa vyhodnotila pri jej maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlorotiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby Impridou HCT závraty a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii Impridy HCT len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabil hypokaliemický účinok hydrochlorotiazidu.

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú Impridy HCT (amlodipín/valsartan/HCT) a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

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 HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlm kostnej drene	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Pokles hemoglobínu a hematokritu	--	--	Neznáme	--
	Hemolytická anémia	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	--	--	Neznáme	--
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	--	--	--	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--	--
	Hyperkalcémia	Menej časté	--	--	Zriedkavé
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	--	--	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	--	--	--	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	--	--	--	Zriedkavé

Psychické poruchy	Depresia	--	--	--	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--	--
	Závraty	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Posturálne závraty, závraty pri námahe	Menej časté	--	--	--
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	--	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--	Zriedkavé
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Letargia	Menej časté	--	--	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	--	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--	--
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	--	--
	Tremor	--	Menej časté	--	--
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	--	--	--	Neznáme
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Menej časté	--	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté	--
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie		Časté	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--	--
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	--	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	--	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	--
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	--	--
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	--	Menej časté	--	--
	Podráždenie hrdla	Menej časté	--	--	--

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zápachajúci dych	Menej časté	--	--	--
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--	--
	Zápcha	--	--	--	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedenia	--	--	--	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--	Zriedkavé
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--	--
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	--	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Hyperplázia d'asienu	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	--	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Vzostup hepatálnych enzýmov vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--	Neznáme
	Exantém	--	Menej časté	--	--
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	--	--
	Reakcia z fotosenzitivity*	--	--	--	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Purpura	--	Menej časté	--	Zriedkavé
	Exantém	--	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--	Časté
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	--	--	--	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	--	Menej časté	--	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--	--
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Svalová slabosť	Menej časté	--	--	--
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Bolesť končatín	Menej časté	--	--	--

Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšenie kreatinínu v sére	Menej časté	--	Neznáme	--
	Porucha močenia		Menej časté		
	Nyktúria	--	Menej časté	--	--
	Polakizúria	Časté	Menej časté		
	Dysfunkcia obličiek				Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	--	--	Neznáme
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	--	Časté
	Gynekomastia		Menej časté	--	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	--	--	--
	Asténia	Menej časté	Menej časté	--	Neznáme
	Nepříjemné pocity, celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	--	--
	Edém	Časté	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--	--
	Pyrexia				Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie lipidov		--		Veľmi časté
	Zvýšenie močovínového dusíka v krvi	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Menej časté	--	--	
	Glykozúria				Zriedkavé
	Zníženie draslíka v sére	Menej časté	--	--	--
	Zvýšenie draslíka v sére	--	--	Neznáme	--
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	--	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--	--

* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridou HCT 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. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Liečba

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridou HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokady kalciových kanálov.

Amlodipín

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.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Hydrochlorotiazid

Predávkovanie hydrochlorotiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími príznakmi a prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným podávaním digitálisových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné (valsartan), kombinácie s derivátmi dihydropyridínu (amlodipín) a tiazidovými diuretikami (hydrochlorotiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipín a hydrochlorotiazid.

Imprida HCT kombinuje tri 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 a hydrochlorotiazid patrí do triedy tiazidových diuretik. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Imprida HCT sa skúmala v dvojito slepej štúdií kontrolovanej účinným liekom u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107) dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlorotiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlorotiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri Impride HCT, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlorotiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri Impride HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlorotiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlorotiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania ich maximálnej dávky Impridy HCT. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahol zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri Impride HCT (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ($p < 0,0001$).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlorotiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlorotiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride HCT 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.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

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.

Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretík a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, možno kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Impridu HCT s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich pri esenciálnej hypertenzii. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Po perorálnom podaní Impridy HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu za 6-8 hodín, valsartanu za 3 hodiny a hydrochlorotiazidu za 2 hodiny.

Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlorotiazidu z Impridy HCT sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekoch.

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 nesprievádza 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 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 klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia: Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (t_{max} približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlorotiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia: Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Biotransformácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

Eliminácia: Hydrochlorotiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlorotiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné populácie

Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo 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.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale nepreukázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu poškodenie 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.

Pacienti s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek môžu preto dostať obvyklú začiatočnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlorotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlorotiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Imprida HCT je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti s insuficienciou 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). Pre valsartanovú zložku je Imprida HCT kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan/Hydrochlorotiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlorotiazidu, valsartanu/hydrochlorotiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu (Imprida HCT) vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cieľová orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj Impridy HCT pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlorotiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obličke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlorotiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkoľvek interakcii medzi týmito látkami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší 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 amlodipíniumbesilátom 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 myší 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 a genotoxicity 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 močoviny v plazme a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofíliu 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 podobných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie zahrňujúcej zvýšenie močoviny a kreatinínu.

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

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza

Makrogol 4000

Mastenec

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať 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: 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

PVC/PVDC perforované blistre s jednotlivými dávkami na použitie v nemocniciach:

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

Spoločné balenia obsahujúce 280 tabliet, tvorené 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/049-060

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

15.10.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, ako je predložený v module 1.8.1. povolenia na uvedenie lieku na trh, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

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**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

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

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280 filmom obalených tabliet
280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/001	14 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/002	28 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/003	30 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/004	56 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/005	90 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/006	98 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/007	280 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/008	56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/009	98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/010	280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

70 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/012	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/011	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

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

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

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipiniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

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

280 filmom obalených tabliet

Spoločné balenie pozostávajúce z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

Spoločné balenie pozostávajúce zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/012	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/011	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

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**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

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

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280 filmom obalených tabliet
280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/013	14 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/014	28 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/015	30 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/016	56 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/017	90 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/018	98 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/019	280 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/020	56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/021	98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/022	280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

70 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/024	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/023	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

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

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

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

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

280 filmom obalených tabliet
Spoločné balenie pozostávajúce z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.
Spoločné balenie pozostávajúce zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/024	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/023	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

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**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

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

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280 filmom obalených tabliet
280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/025	14 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/026	28 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/027	30 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/028	56 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/029	90 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/030	98 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/031	280 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/032	56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/033	98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/034	280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipiniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

70 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/036	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/035	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

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

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipiniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

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

280 filmom obalených tabliet

Spoločné balenie pozostávajúce z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

Spoločné balenie pozostávajúce zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/036	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/035	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

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**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

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

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280 filmom obalených tabliet
280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/037	14 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/038	28 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/039	30 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/040	56 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/041	90 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/042	98 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/043	280 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/044	56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/045	98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/046	280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

70 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/048	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/047	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

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

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

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

280 filmom obalených tabliet
Spoločné balenie pozostávajúce z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.
Spoločné balenie pozostávajúce zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/048	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/047	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

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**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

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

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280 filmom obalených tabliet
280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/049	14 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/050	28 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/051	30 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/052	56 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/053	90 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/054	98 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/055	280 filmom obalených tabliet
EU/1/09/570/056	56 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/057	98 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/09/570/058	280 x 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

70 filmom obalených tabliet

Súčasť spoločného balenia pozostávajúceho zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/060	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/059	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

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

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

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

280 filmom obalených tabliet

Spoločné balenie pozostávajúce z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

Spoločné balenie pozostávajúce zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/570/060	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 20 škatuliek po 14 tabliet)
EU/1/09/570/059	280 filmom obalených tabliet (spoločné balenie, 4 škatulky po 70 tabliet) (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

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

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida HCT a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Impridu HCT
3. Ako užívať Impridu HCT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu HCT
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IMPRIDA HCT A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Impridy HCT obsahujú tri látky, ktoré sa nazývajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Všetky tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory vápnikových (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.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny látok nazývaných „tiazidové diuretiká“. Hydrochlorotiazid zvyšuje tvorbu moču, čím sa tiež znižuje krvný tlak.

Dôsledkom všetkých týchto troch mechanizmov je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida HCT sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už užívajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid a pre ktorých môže byť výhodné užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri látky.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IMPRIDU HCT

Neužívajte Impridu HCT

- keď ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy HCT aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
- keď ste **alergický** (precitlivený) na amlodipín, valsartan, hydrochlorotiazid, lieky odvodené od sulfonamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Imprida HCT (pozri časť 6 „Čo Imprida HCT obsahuje”). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.
- keď máte ochorenie pečene, poškodenie drobných žľaz v pečeni (biliárnu cirhózu) spôsobujúce hromadenie žlče v pečeni (cholestázu).
- keď máte **ťažké** ochorenie obličiek alebo dostávate dialýzu.
- keď nemôžete tvoriť moč (anúria).
- keď máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
- keď máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe príliš vysokú.
- keď máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Impridy HCT

- ak máte nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus).
- ak máte nízku hladinu sodíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je únava, zmätenosť, svalové šklbnutia, záchvaty kŕčov).
- ak máte vysokú hladinu vápnika v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, zápcha, bolesť žalúdka, časté močenie, smäd, svalová slabosť a šklbnutia).
- ak užívate lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín. Môže byť potrebné v pravidelných intervaloch kontrolovať množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- ak máte ťažkosti s obličkami, transplantovali Vám obličku alebo ak Vám povedali, že máte zúžené tepny v obličkách.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte alebo ste mali srdcové zlyhávanie alebo ischemickú chorobu srdca, zvlášť ak užívate najvyššiu dávku lieku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- 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 máte aldosteronizmus. Je to ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, používanie Impridy HCT sa neodporúča.
- ak máte ochorenie nazvané systémový lupus erythematosus (označované aj „lupus“ alebo „SLE“).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak sa u Vás po pobyte na slnku objavujú kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak ste mali alergickú reakciu na iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na diuretiká (druh liekov známych aj ako „tablety na odvodnenie“), zvlášť ak máte astmu a alergie.
- ak Vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak sa u Vás objavia závraty a/alebo mdloby počas liečby Impridou HCT, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
- ak sa Vám zhorší zrak alebo pociťujete bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až jedného týždňa po užití Impridy HCT. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie”).

Použitie Impridy HCT u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Imprida HCT a starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

Ľudia vo veku 65 rokov a viac môžu užívať Impridu HCT v rovnakej dávke ako iní dospelí a rovnakým spôsobom, ako už užívali tri liečivá nazvané amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Pacienti v pokročilom veku, zvlášť tí, ktorí užívajú najvyššiu dávku Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg), si majú dať pravidelne merať krvný tlak.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Je to zvlášť dôležité, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie:

Neužívajte súčasne:

- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.

Opatrnosť je potrebná, ak užívate:

- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky);
- amantadín (na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi);
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie);
- lieky proti záchvatom kŕčov a lieky na ustálenie nálady používané na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidon);
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- cyklosporín (liek používaný pri transplantácii na zabránenie odvrhnutia orgánu alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde);
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosamid;
- digoxín alebo iné digitálistové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach);
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny);
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol;
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny cukru v krvi (betablokátory, diazoxid);
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes” (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, prehľadná, amfotericín alebo penicilín G;
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad adrenalín alebo noradrenalín;
- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itrakonazol);

- lieky používané pri liečbe vredov a zápalu pažeráka (karbenoxolón);
- lieky používané na zmiernenie bolesti alebo zápalu, najmä nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2);
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií);
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatanciá“;
- iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, vrátane metyldopy;
- rifampicín (používa sa napríklad na liečbu tuberkulózy);
- ľubovník bodkovaný;
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- vitamín D a soli vápnika.

Pred pitím alkoholu sa poraďte so svojím lekárom. Alkohol môže spôsobiť príliš veľký pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť možnosť závratov alebo mdloby.

Užívanie Impridy HCT s jedlom a nápojmi

Impridu HCT môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ľudia, ktorí užívajú Impridu HCT, 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 HCT 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 HCT predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy HCT. Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Imprida HCT 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

Tak ako mnohé iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, aj tento liek u Vás môže vyvolať závraty. Ak sa u Vás objaví tento príznak, nevedzte motorové vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ IMPRIDU HCT

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

Zvyčajná dávka Impridy HCT je **jedna tableta** denne.

- Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Najvhodnejší čas je ráno.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu HCT s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu HCT s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

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

Ak užijete viac Impridy HCT, ako máte

Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet Impridy HCT, okamžite sa poraďte s lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Impridu HCT

Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete, a potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu HCT

Ukončenie liečby liekom Imprida HCT môže zhoršiť Vaše ochorenie. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Tento liek užívajte stále, aj keď sa budete cítiť dobre

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne prejavy ochorenia. Mnohí sa cítia dobre. Je veľmi dôležité, aby ste tento liek užívali presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížili riziko vedľajších účinkov. Chodievajte na lekárske vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Imprida HCT môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená nasledovne:

veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov

časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov

menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov

zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov

veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov

neznáme: častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú liečbu:

Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Časté

- závraty
- nízky krvný tlak (pocit slabosti, malátnosť, náhla strata vedomia)

Menej časté

- závažný pokles tvorby moču (znížená funkcia obličiek)

Zriedkavé

- krvácanie bez zjavnej príčiny
- nepravidelný tep srdca
- porucha funkcie pečene

Veľmi zriedkavé

- alergická reakcia s príznakmi ako kožné vyrážky, svrbenie
- angioedém: opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním
- drvivá/zvieravá bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje alebo ktorá pretrváva
- slabosť, podliatiny, horúčka a časté infekcie
- stuhnutosť

Ďalšie možné vedľajšie účinky Impridy HCT:

Časté

- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- únava
- opuch
- nízka hladina draslíka v krvi
- bolesť hlavy
- časté močenie

Menej časté

- rýchly tep srdca
- pocit, že sa krúti okolie
- porucha videnia
- nepríjemný pocit v žalúdku
- bolesť na hrudi
- vzostup močovinového dusíka, kreatinínu a kyseliny močovej v krvi
- vysoká hladina vápnika, tukov alebo sodíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- zápachajúci dych
- hnačka
- suchosť v ústach
- nutkanie na vracanie
- vracanie
- bolesť brucha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata chuti do jedenia
- narušené vnímanie chuti
- bolesť chrbta
- opuch kĺbov
- svalové kŕče/slabosť/bolesť
- bolesť končatín
- neschopnosť stáť alebo chodiť zvyčajným spôsobom

- slabosť
- porucha koordinácie
- závraty pri vstávaní alebo po cvičení
- nedostatok energie
- poruchy spánku
- mravčenie alebo strata citlivosti
- neuropatia
- spavosť
- náhla dočasná strata vedomia
- nízky krvný tlak pri vstávaní
- impotencia
- kašeľ
- dýchavičnosť
- podráždenie hrdla
- nadmerné potenie
- svrbenie
- opuch, sčervenanie a bolesť pozdĺž žily
- sčervenanie kože
- chvenie

Neznáme

- zmeny v krvných testoch na vyšetrenie funkcie obličiek, zvýšenie draslíka v krvi, nízky počet červených krviniek

Vedľajšie účinky hlásené pri samotnom amlodipíne alebo valsartane alebo hydrochlorotiazide, ktoré sa ale nepozorovali pri Impride HCT, alebo sa pozorovali s vyšším výskytom:

Amlodipín

Časté

- búchanie srdca
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- spavosť
- návaly tepla

Menej časté

- zvonenie v ušiach
- zmena vo vyprázdňovaní čriev
- bolesť
- pokles telesnej hmotnosti
- bolesť kĺbov
- chvenie
- výkyvy nálady
- poruchy močenia
- močenie v noci
- zväčšenie prsníkov u mužov
- nádcha
- vypadávanie vlasov
- kožné prejavy
- červenofialové škvrny na koži
- vyrážky
- zmena farby kože

Veľmi zriedkavé

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- nepravidelný tep srdca
- srdcový infarkt
- zápal sliznice žalúdka alebo zápal podžalúdkovej žľazy, nadmerný rast d'asien, abnormálny test funkcie pečene
- porucha pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov
- kožná reakcia so sčervenáním a olupovaním kože, s pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach
- svrbíace kožné vyrážky
- zápal krvných ciev

Neznáme

- stuhnutosť končatín a chvenie rúk

Valsartan

Neznáme

- abnormálny test červených krviniek
- nízky počet istého druhu bielych krviniek a krvných doštičiek
- vzostup draslíka v krvi
- vzostup kreatinínu v krvi
- abnormálny test funkcie pečene
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- bolesť svalov
- závažný pokles objemu moču
- svrbenie
- vyrážky
- zápal krvných ciev

Hydrochlorotiazid

Veľmi časté

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu

Zriedkavé

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- cukor v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom (hemolytická anémia)
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- červenofialové škvrny na koži
- poruchy funkcie obličiek

Veľmi zriedkavé

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia, abnormálny rozpad červených krviniek v krvných cievach alebo inde v tele)
- zmätenosť, únava, svalové škľabnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehítaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, pľúcny edém, pneumonitída)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach a v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza)

Neznáme

- slabosť, podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- dýchavičnosť
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- horúčka (pyrexia)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IMPRIDU HCT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Impridu HCT po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Imprida HCT obsahuje

- Liečivá v Impride HCT sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát), valsartan a hydrochlorotiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón; koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza, makrogol 4000, mastenec, oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Imprida HCT a obsah balenia

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú biele oválne tablety s „NVR” na jednej strane a „VCL” na druhej strane.

Imprida HCT je dostupná v baleniach obsahujúcich 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet, v spoločných baleniach obsahujúcich 280 tabliet (pozostávajú zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet) a v baleniach pre nemocnice obsahujúcich 56, 98 alebo 280 tabliet v blistroch v jednotlivých dávkach. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo Vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida HCT a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Impridu HCT
3. Ako užívať Impridu HCT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu HCT
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IMPRIDA HCT A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Impridy HCT obsahujú tri látky, ktoré sa nazývajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Všetky tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory vápnikových (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.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny látok nazývaných „tiazidové diuretiká“. Hydrochlorotiazid zvyšuje tvorbu moču, čím sa tiež znižuje krvný tlak.

Dôsledkom všetkých týchto troch mechanizmov je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida HCT sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už užívajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid a pre ktorých môže byť výhodné užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri látky.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IMPRIDU HCT

Neužívajte Impridu HCT

- keď ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy HCT aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
- keď ste **alergický** (precitlivený) na amlodipín, valsartan, hydrochlorotiazid, lieky odvodené od sulfonamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Imprida HCT (pozri časť 6 „Čo Imprida HCT obsahuje”). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.
- keď máte ochorenie pečene, poškodenie drobných žľaz v pečeni (biliárnu cirhózu) spôsobujúce hromadenie žlče v pečeni (cholestázu).
- keď máte **ťažké** ochorenie obličiek alebo dostávate dialýzu.
- keď nemôžete tvoriť moč (anúria).
- keď máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
- keď máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe príliš vysokú.
- keď máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Impridy HCT

- ak máte nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus).
- ak máte nízku hladinu sodíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je únava, zmätenosť, svalové šklbnutia, záchvaty kŕčov).
- ak máte vysokú hladinu vápnika v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, zápcha, bolesť žalúdka, časté močenie, smäd, svalová slabosť a šklbnutia).
- ak užívate lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín. Môže byť potrebné v pravidelných intervaloch kontrolovať množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- ak máte ťažkosti s obličkami, transplantovali Vám obličku alebo ak Vám povedali, že máte zúžené tepny v obličkách.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte alebo ste mali srdcové zlyhávanie alebo ischemickú chorobu srdca, zvlášť ak užívate najvyššiu dávku lieku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- 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 máte aldosteronizmus. Je to ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, používanie Impridy HCT sa neodporúča.
- ak máte ochorenie nazvané systémový lupus erythematosus (označované aj „lupus“ alebo „SLE“).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak sa u Vás po pobyte na slnku objavujú kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak ste mali alergickú reakciu na iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na diuretiká (druh liekov známych aj ako „tablety na odvodnenie“), zvlášť ak máte astmu a alergie.
- ak Vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak sa u Vás objavia závraty a/alebo mdloby počas liečby Impridou HCT, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
- ak sa Vám zhorší zrak alebo pociťujete bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až jedného týždňa po užití Impridy HCT. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).

Použitie Impridy HCT u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Imprida HCT a starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

Ľudia vo veku 65 rokov a viac môžu užívať Impridu HCT v rovnakej dávke ako iní dospelí a rovnakým spôsobom, ako už užívali tri liečivá nazvané amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Pacienti v pokročilom veku, zvlášť tí, ktorí užívajú najvyššiu dávku Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg), si majú dať pravidelne merať krvný tlak.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Je to zvlášť dôležité, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie:

Neužívajte súčasne:

- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.

Opatrnosť je potrebná, ak užívate:

- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky);
- amantadín (na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi);
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie);
- lieky proti záchvatom kŕčov a lieky na ustálenie nálady používané na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidon);
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- cyklosporín (liek používaný pri transplantácii na zabránenie odvrhnutia orgánu alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde);
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosamid;
- digoxín alebo iné digitálistové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach);
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny);
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol;
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny cukru v krvi (betablokátory, diazoxid);
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, amfotericín alebo penicilín G;
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad adrenalín alebo noradrenalín;
- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itrakonazol);

- lieky používané pri liečbe vredov a zápalu pažeráka (karbenoxolón);
- lieky používané na zmiernenie bolesti alebo zápalu, najmä nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2);
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií);
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatanciá“;
- iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, vrátane metyldopy;
- rifampicín (používa sa napríklad na liečbu tuberkulózy);
- ľubovník bodkovaný;
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- vitamín D a soli vápnika.

Pred pitím alkoholu sa poraďte so svojím lekárom. Alkohol môže spôsobiť príliš veľký pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť možnosť závratov alebo mdloby.

Užívanie Impridy HCT s jedlom a nápojmi

Impridu HCT môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ľudia, ktorí užívajú Impridu HCT, 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 HCT 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 HCT predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy HCT. Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Imprida HCT 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

Tak ako mnohé iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, aj tento liek u Vás môže vyvolať závraty. Ak sa u Vás objaví tento príznak, nevedzte motorové vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ IMPRIDU HCT

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

Zvyčajná dávka Impridy HCT je **jedna tableta** denne.

- Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Najvhodnejší čas je ráno.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu HCT s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu HCT s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

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

Ak užijete viac Impridy HCT, ako máte

Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet Impridy HCT, okamžite sa poraďte s lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Impridu HCT

Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete, a potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu HCT

Ukončenie liečby liekom Imprida HCT môže zhoršiť Vaše ochorenie. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Tento liek užívajte stále, aj keď sa budete cítiť dobre

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne prejavy ochorenia. Mnohí sa cítia dobre. Je veľmi dôležité, aby ste tento liek užívali presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížili riziko vedľajších účinkov. Chodievajte na lekárske vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Imprida HCT môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená nasledovne:

veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov

časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov

menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov

zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov

veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov

neznáme: častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú liečbu:

Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Časté

- závraty
- nízky krvný tlak (pocit slabosti, malátnosť, náhla strata vedomia)

Menej časté

- závažný pokles tvorby moču (znížená funkcia obličiek)

Zriedkavé

- krvácanie bez zjavnej príčiny
- nepravidelný tep srdca
- porucha funkcie pečene

Veľmi zriedkavé

- alergická reakcia s príznakmi ako kožné vyrážky, svrbenie
- angioedém: opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním
- drvivá/zvieravá bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje alebo ktorá pretrváva
- slabosť, podliatiny, horúčka a časté infekcie
- stuhnutosť

Ďalšie možné vedľajšie účinky Impridy HCT:

Časté

- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- únava
- opuch
- nízka hladina draslíka v krvi
- bolesť hlavy
- časté močenie

Menej časté

- rýchly tep srdca
- pocit, že sa krúti okolie
- porucha videnia
- nepríjemný pocit v žalúdku
- bolesť na hrudi
- vzostup močovinového dusíka, kreatinínu a kyseliny močovej v krvi
- vysoká hladina vápnika, tukov alebo sodíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- zápachajúci dych
- hnačka
- suchosť v ústach
- nutkanie na vracanie
- vracanie
- bolesť brucha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata chuti do jedenia
- narušené vnímanie chuti
- bolesť chrbta
- opuch kĺbov
- svalové kŕče/slabosť/bolesť
- bolesť končatín
- neschopnosť stáť alebo chodiť zvyčajným spôsobom

- slabosť
- porucha koordinácie
- závraty pri vstávaní alebo po cvičení
- nedostatok energie
- poruchy spánku
- mravčenie alebo strata citlivosti
- neuropatia
- spavosť
- náhla dočasná strata vedomia
- nízky krvný tlak pri vstávaní
- impotencia
- kašeľ
- dýchavičnosť
- podráždenie hrdla
- nadmerné potenie
- svrbenie
- opuch, sčervenanie a bolesť pozdĺž žily
- sčervenanie kože
- chvenie

Neznáme

- zmeny v krvných testoch na vyšetrenie funkcie obličiek, zvýšenie draslíka v krvi, nízky počet červených krviniek

Vedľajšie účinky hlásené pri samotnom amlodipíne alebo valsartane alebo hydrochlorotiazide, ktoré sa ale nepozorovali pri Impride HCT, alebo sa pozorovali s vyšším výskytom:

Amlodipín

Časté

- búchanie srdca
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- spavosť
- návaly tepla

Menej časté

- zvonenie v ušiach
- zmena vo vyprázdňovaní čriev
- bolesť
- pokles telesnej hmotnosti
- bolesť kĺbov
- chvenie
- výkyvy nálady
- poruchy močenia
- močenie v noci
- zväčšenie prsníkov u mužov
- nádcha
- vypadávanie vlasov
- kožné prejavy
- červenofialové škvrny na koži
- vyrážky
- zmena farby kože

Veľmi zriedkavé

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- nepravidelný tep srdca
- srdcový infarkt
- zápal sliznice žalúdka alebo zápal podžalúdkovej žľazy, nadmerný rast d'asien, abnormálny test funkcie pečene
- porucha pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov
- kožná reakcia so sčervenaním a olupovaním kože, s pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach
- svrbíace kožné vyrážky
- zápal krvných ciev

Neznáme

- stuhnutosť končatín a chvenie rúk

Valsartan

Neznáme

- abnormálny test červených krviniek
- nízky počet istého druhu bielych krviniek a krvných doštičiek
- vzostup draslíka v krvi
- vzostup kreatinínu v krvi
- abnormálny test funkcie pečene
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- bolesť svalov
- závažný pokles objemu moču
- svrbenie
- vyrážky
- zápal krvných ciev

Hydrochlorotiazid

Veľmi časté

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu

Zriedkavé

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- cukor v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom (hemolytická anémia)
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- červenofialové škvrny na koži
- poruchy funkcie obličiek

Veľmi zriedkavé

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia, abnormálny rozpad červených krviniek v krvných cievach alebo inde v tele)
- zmätenosť, únava, svalové škľabnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehítaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, pľúcny edém, pneumonitída)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach a v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza)

Neznáme

- slabosť, podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- dýchavičnosť
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- horúčka (pyrexia)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IMPRIDU HCT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Impridu HCT po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Imprida HCT obsahuje

- Liečivá v Impride HCT sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát), valsartan a hydrochlorotiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón; koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza, makrogol 4000, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida HCT a obsah balenia

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú bledožlté oválne tablety s „NVR” na jednej strane a „VDL” na druhej strane.

Imprida HCT je dostupná v baleniach obsahujúcich 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet, v spoločných baleniach obsahujúcich 280 tabliet (pozostávajú zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet) a v baleniach pre nemocnice obsahujúcich 56, 98 alebo 280 tabliet v blistroch v jednotlivých dávkach. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo Vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida HCT a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Impridu HCT
3. Ako užívať Impridu HCT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu HCT
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IMPRIDA HCT A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Impridy HCT obsahujú tri látky, ktoré sa nazývajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Všetky tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory vápnikových (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.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny látok nazývaných „tiazidové diuretiká“. Hydrochlorotiazid zvyšuje tvorbu moču, čím sa tiež znižuje krvný tlak.

Dôsledkom všetkých týchto troch mechanizmov je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida HCT sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už užívajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid a pre ktorých môže byť výhodné užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri látky.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IMPRIDU HCT

Neužívajte Impridu HCT

- keď ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy HCT aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
- keď ste **alergický** (precitlivený) na amlodipín, valsartan, hydrochlorotiazid, lieky odvodené od sulfonamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Imprida HCT (pozri časť 6 „Čo Imprida HCT obsahuje”). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.
- keď máte ochorenie pečene, poškodenie drobných žľaz v pečeni (biliárnu cirhózu) spôsobujúce hromadenie žlče v pečeni (cholestázu).
- keď máte **ťažké** ochorenie obličiek alebo dostávate dialýzu.
- keď nemôžete tvoriť moč (anúria).
- keď máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
- keď máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe príliš vysokú.
- keď máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Impridy HCT

- ak máte nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus).
- ak máte nízku hladinu sodíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je únava, zmätenosť, svalové šklbnutia, záchvaty kŕčov).
- ak máte vysokú hladinu vápnika v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, zápcha, bolesť žalúdka, časté močenie, smäd, svalová slabosť a šklbnutia).
- ak užívate lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín. Môže byť potrebné v pravidelných intervaloch kontrolovať množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- ak máte ťažkosti s obličkami, transplantovali Vám obličku alebo ak Vám povedali, že máte zúžené tepny v obličkách.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte alebo ste mali srdcové zlyhávanie alebo ischemickú chorobu srdca, zvlášť ak užívate najvyššiu dávku lieku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- 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 máte aldosteronizmus. Je to ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, používanie Impridy HCT sa neodporúča.
- ak máte ochorenie nazvané systémový lupus erythematosus (označované aj „lupus“ alebo „SLE“).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak sa u Vás po pobyte na slnku objavujú kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak ste mali alergickú reakciu na iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na diuretiká (druh liekov známych aj ako „tablety na odvodnenie“), zvlášť ak máte astmu a alergie.
- ak Vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak sa u Vás objavia závraty a/alebo mdloby počas liečby Impridou HCT, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
- ak sa Vám zhorší zrak alebo pociťujete bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až jedného týždňa po užití Impridy HCT. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie”).

Použitie Impridy HCT u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Imprida HCT a starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

Ľudia vo veku 65 rokov a viac môžu užívať Impridu HCT v rovnakej dávke ako iní dospelí a rovnakým spôsobom, ako už užívali tri liečivá nazvané amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Pacienti v pokročilom veku, zvlášť tí, ktorí užívajú najvyššiu dávku Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg), si majú dať pravidelne merať krvný tlak.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Je to zvlášť dôležité, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie:

Neužívajte súčasne:

- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.

Opatrnosť je potrebná, ak užívate:

- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky);
- amantadín (na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi);
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie);
- lieky proti záchvatom kŕčov a lieky na ustálenie nálady používané na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidon);
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- cyklosporín (liek používaný pri transplantácii na zabránenie odvrhnutia orgánu alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde);
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosamid;
- digoxín alebo iné digitálistové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach);
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny);
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol;
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny cukru v krvi (betablokátory, diazoxid);
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes” (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, prehľadná, amfotericín alebo penicilín G;
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad adrenalín alebo noradrenalín;
- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itraconazol);

- lieky používané pri liečbe vredov a zápalu pažeráka (karbenoxolón);
- lieky používané na zmiernenie bolesti alebo zápalu, najmä nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2);
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií);
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatanciá“;
- iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, vrátane metyldopy;
- rifampicín (používa sa napríklad na liečbu tuberkulózy);
- ľubovník bodkovaný;
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- vitamín D a soli vápnika.

Pred pitím alkoholu sa poraďte so svojím lekárom. Alkohol môže spôsobiť príliš veľký pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť možnosť závratov alebo mdloby.

Užívanie Impridy HCT s jedlom a nápojmi

Impridu HCT môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ľudia, ktorí užívajú Impridu HCT, 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 HCT 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 HCT predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy HCT. Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Imprida HCT 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

Tak ako mnohé iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, aj tento liek u Vás môže vyvolať závraty. Ak sa u Vás objaví tento príznak, nevedzte motorové vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ IMPRIDU HCT

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

Zvyčajná dávka Impridy HCT je **jedna tableta** denne.

- Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Najvhodnejší čas je ráno.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu HCT s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu HCT s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

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

Ak užijete viac Impridy HCT, ako máte

Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet Impridy HCT, okamžite sa poraďte s lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Impridu HCT

Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete, a potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu HCT

Ukončenie liečby liekom Imprida HCT môže zhoršiť Vaše ochorenie. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Tento liek užívajte stále, aj keď sa budete cítiť dobre

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne prejavy ochorenia. Mnohí sa cítia dobre. Je veľmi dôležité, aby ste tento liek užívali presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížili riziko vedľajších účinkov. Chodievajte na lekárske vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená nasledovne:

veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov

časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov

menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov

zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov

veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov

neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú liečbu:

Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Časté

- závraty
- nízky krvný tlak (pocit slabosti, malátnosť, náhla strata vedomia)

Menej časté

- závažný pokles tvorby moču (znížená funkcia obličiek)

Zriedkavé

- krvácanie bez zjavnej príčiny
- nepravidelný tep srdca
- porucha funkcie pečene

Veľmi zriedkavé

- alergická reakcia s príznakmi ako kožné vyrážky, svrbenie
- angioedém: opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním
- drvivá/zvieravá bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje alebo ktorá pretrváva
- slabosť, podliatiny, horúčka a časté infekcie
- stuhnutosť

Ďalšie možné vedľajšie účinky Impridy HCT:

Časté

- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- únava
- opuch
- nízka hladina draslíka v krvi
- bolesť hlavy
- časté močenie

Menej časté

- rýchly tep srdca
- pocit, že sa krúti okolie
- porucha videnia
- nepríjemný pocit v žalúdku
- bolesť na hrudi
- vzostup močovinového dusíka, kreatinínu a kyseliny močovej v krvi
- vysoká hladina vápnika, tukov alebo sodíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- zápachajúci dych
- hnačka
- suchosť v ústach
- nutkanie na vracanie
- vracanie
- bolesť brucha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata chuti do jedenia
- narušené vnímanie chuti
- bolesť chrbta
- opuch kĺbov
- svalové kŕče/slabosť/bolesť
- bolesť končatín
- neschopnosť stáť alebo chodiť zvyčajným spôsobom

- slabosť
- porucha koordinácie
- závraty pri vstávaní alebo po cvičení
- nedostatok energie
- poruchy spánku
- mravčenie alebo strata citlivosti
- neuropatia
- spavosť
- náhla dočasná strata vedomia
- nízky krvný tlak pri vstávaní
- impotencia
- kašeľ
- dýchavičnosť
- podráždenie hrdla
- nadmerné potenie
- svrbenie
- opuch, sčervenanie a bolesť pozdĺž žily
- sčervenanie kože
- chvenie

Neznáme

- zmeny v krvných testoch na vyšetrenie funkcie obličiek, zvýšenie draslíka v krvi, nízky počet červených krviniek

Vedľajšie účinky hlásené pri samotnom amlodipíne alebo valsartane alebo hydrochlorotiazide, ktoré sa ale nepozorovali pri Impride HCT, alebo sa pozorovali s vyšším výskytom:

Amlodipín

Časté

- búchanie srdca
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- spavosť
- návaly tepla

Menej časté

- zvonenie v ušiach
- zmena vo vyprázdňovaní čriev
- bolesť
- pokles telesnej hmotnosti
- bolesť kĺbov
- chvenie
- výkyvy nálady
- poruchy močenia
- močenie v noci
- zväčšenie prsníkov u mužov
- nádcha
- vypadávanie vlasov
- kožné prejavy
- červenofialové škvrny na koži
- vyrážky
- zmena farby kože

Veľmi zriedkavé

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- nepravidelný tep srdca
- srdcový infarkt
- zápal sliznice žalúdka alebo zápal podžalúdkovej žľazy, nadmerný rast d'asien, abnormálny test funkcie pečene
- porucha pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov
- kožná reakcia so sčervenaním a olupovaním kože, s pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach
- svrbíace kožné vyrážky
- zápal krvných ciev

Neznáme

- stuhnutosť končatín a chvenie rúk

Valsartan

Neznáme

- abnormálny test červených krviniek
- nízky počet istého druhu bielych krviniek a krvných doštičiek
- vzostup draslíka v krvi
- vzostup kreatinínu v krvi
- abnormálny test funkcie pečene
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- bolesť svalov
- závažný pokles objemu moču
- svrbenie
- vyrážky
- zápal krvných ciev

Hydrochlorotiazid

Veľmi časté

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu

Zriedkavé

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- cukor v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom (hemolytická anémia)
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- červenofialové škvrny na koži
- poruchy funkcie obličiek

Veľmi zriedkavé

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia, abnormálny rozpad červených krviniek v krvných cievach alebo inde v tele)
- zmätenosť, únava, svalové škľabnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehítaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, pľúcny edém, pneumonitída)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach a v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza)

Neznáme

- slabosť, podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- dýchavičnosť
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- horúčka (pyrexia)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IMPRIDU HCT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Impridu HCT po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Imprida HCT obsahuje

- Liečivá v Impride HCT sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát), valsartan a hydrochlorotiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón; koloidný bezvodý oxid kremičitý, magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol 4000, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida HCT a obsah balenia

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety sú žlté oválne tablety s „NVR” na jednej strane a „VEL” na druhej strane.

Imprida HCT je dostupná v baleniach obsahujúcich 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet, v spoločných baleniach obsahujúcich 280 tabliet (pozostávajú zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet) a v baleniach pre nemocnice obsahujúcich 56, 98 alebo 280 tabliet v blistroch v jednotlivých dávkach. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo Vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida HCT a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Impridu HCT
3. Ako užívať Impridu HCT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu HCT
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IMPRIDA HCT A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Impridy HCT obsahujú tri látky, ktoré sa nazývajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Všetky tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory vápnikových (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.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny látok nazývaných „tiazidové diuretiká“. Hydrochlorotiazid zvyšuje tvorbu moču, čím sa tiež znižuje krvný tlak.

Dôsledkom všetkých týchto troch mechanizmov je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida HCT sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už užívajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid a pre ktorých môže byť výhodné užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri látky.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IMPRIDU HCT

Neužívajte Impridu HCT

- keď ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy HCT aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
- keď ste **alergický** (precitlivený) na amlodipín, valsartan, hydrochlorotiazid, lieky odvodené od sulfonamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Imprida HCT (pozri časť 6 „Čo Imprida HCT obsahuje”). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.
- keď máte ochorenie pečene, poškodenie drobných žľaz v pečeni (biliárnu cirhózu) spôsobujúce hromadenie žlče v pečeni (cholestázu).
- keď máte **ťažké** ochorenie obličiek alebo dostávate dialýzu.
- keď nemôžete tvoriť moč (anúria).
- keď máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
- keď máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe príliš vysokú.
- keď máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Impridy HCT

- ak máte nízku hladinu draslíka alebo horčika v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus).
- ak máte nízku hladinu sodíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je únava, zmätenosť, svalové šklbnutia, záchvaty kŕčov).
- ak máte vysokú hladinu vápnika v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, zápcha, bolesť žalúdka, časté močenie, smäd, svalová slabosť a šklbnutia).
- ak užívate lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín. Môže byť potrebné v pravidelných intervaloch kontrolovať množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- ak máte ťažkosti s obličkami, transplantovali Vám obličku alebo ak Vám povedali, že máte zúžené tepny v obličkách.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte alebo ste mali srdcové zlyhávanie alebo ischemickú chorobu srdca, zvlášť ak užívate najvyššiu dávku lieku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- 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 máte aldosteronizmus. Je to ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, používanie Impridy HCT sa neodporúča.
- ak máte ochorenie nazvané systémový lupus erythematosus (označované aj „lupus“ alebo „SLE“).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak sa u Vás po pobyte na slnku objavujú kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak ste mali alergickú reakciu na iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na diuretiká (druh liekov známych aj ako „tablety na odvodnenie“), zvlášť ak máte astmu a alergie.
- ak Vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak sa u Vás objavia závraty a/alebo mdloby počas liečby Impridou HCT, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
- ak sa Vám zhorší zrak alebo pociťte bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až jedného týždňa po užití Impridy HCT. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie”).

Použitie Impridy HCT u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Imprida HCT a starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

Ľudia vo veku 65 rokov a viac môžu užívať Impridu HCT v rovnakej dávke ako iní dospelí a rovnakým spôsobom, ako už užívali tri liečivá nazvané amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Pacienti v pokročilom veku, zvlášť tí, ktorí užívajú najvyššiu dávku Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg), si majú dať pravidelne merať krvný tlak.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Je to zvlášť dôležité, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie:

Neužívajte súčasne:

- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.

Opatrnosť je potrebná, ak užívate:

- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky);
- amantadín (na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi);
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie);
- lieky proti záchvatom kŕčov a lieky na ustálenie nálady používané na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidon);
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- cyklosporín (liek používaný pri transplantácii na zabránenie odvrhnutia orgánu alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde);
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosamid;
- digoxín alebo iné digitálistové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach);
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny);
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol;
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny cukru v krvi (betablokátory, diazoxid);
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes” (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, amfotericín alebo penicilín G;
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad adrenalín alebo noradrenalín;
- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itraconazol);

- lieky používané pri liečbe vredov a zápalu pažeráka (karbenoxolón);
- lieky používané na zmiernenie bolesti alebo zápalu, najmä nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2);
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií);
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatanciá“;
- iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, vrátane metyldopy;
- rifampicín (používa sa napríklad na liečbu tuberkulózy);
- ľubovník bodkovaný;
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- vitamín D a soli vápnika.

Pred pitím alkoholu sa poraďte so svojím lekárom. Alkohol môže spôsobiť príliš veľký pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť možnosť závratov alebo mdloby.

Užívanie Impridy HCT s jedlom a nápojmi

Impridu HCT môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ľudia, ktorí užívajú Impridu HCT, 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 HCT 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 HCT predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy HCT. Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Imprida HCT 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

Tak ako mnohé iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, aj tento liek u Vás môže vyvolať závraty. Ak sa u Vás objaví tento príznak, nevedzte motorové vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ IMPRIDU HCT

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

Zvyčajná dávka Impridy HCT je **jedna tableta** denne.

- Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Najvhodnejší čas je ráno.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu HCT s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu HCT s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

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

Ak užijete viac Impridy HCT, ako máte

Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet Impridy HCT, okamžite sa poraďte s lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Impridu HCT

Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete, a potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu HCT

Ukončenie liečby liekom Imprida HCT môže zhoršiť Vaše ochorenie. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Tento liek užívajte stále, aj keď sa budete cítiť dobre

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne prejavy ochorenia. Mnohí sa cítia dobre. Je veľmi dôležité, aby ste tento liek užívali presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížili riziko vedľajších účinkov. Chodievajte na lekárske vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Imprida HCT môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená nasledovne:

veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov

časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov

menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov

zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov

veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov

neznáme: častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú liečbu:

Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Časté

- závraty
- nízky krvný tlak (pocit slabosti, malátnosť, náhla strata vedomia)

Menej časté

- závažný pokles tvorby moču (znížená funkcia obličiek)

Zriedkavé

- krvácanie bez zjavnej príčiny
- nepravidelný tep srdca
- porucha funkcie pečene

Veľmi zriedkavé

- alergická reakcia s príznakmi ako kožné vyrážky, svrbenie
- angioedém: opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním
- drvivá/zvieravá bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje alebo ktorá pretrváva
- slabosť, podliatiny, horúčka a časté infekcie
- stuhnutosť

Ďalšie možné vedľajšie účinky Impridy HCT:

Časté

- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- únava
- opuch
- nízka hladina draslíka v krvi
- bolesť hlavy
- časté močenie

Menej časté

- rýchly tep srdca
- pocit, že sa krúti okolie
- porucha videnia
- nepríjemný pocit v žalúdku
- bolesť na hrudi
- vzostup močovinového dusíka, kreatinínu a kyseliny močovej v krvi
- vysoká hladina vápnika, tukov alebo sodíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- zápachajúci dych
- hnačka
- suchosť v ústach
- nutkanie na vracanie
- vracanie
- bolesť brucha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata chuti do jedenia
- narušené vnímanie chuti
- bolesť chrbta
- opuch kĺbov
- svalové kŕče/slabosť/bolesť
- bolesť končatín
- neschopnosť stáť alebo chodiť zvyčajným spôsobom

- slabosť
- porucha koordinácie
- závraty pri vstávaní alebo po cvičení
- nedostatok energie
- poruchy spánku
- mravčenie alebo strata citlivosti
- neuropatia
- spavosť
- náhla dočasná strata vedomia
- nízky krvný tlak pri vstávaní
- impotencia
- kašeľ
- dýchavičnosť
- podráždenie hrdla
- nadmerné potenie
- svrbenie
- opuch, sčervenanie a bolesť pozdĺž žily
- sčervenanie kože
- chvenie

Neznáme

- zmeny v krvných testoch na vyšetrenie funkcie obličiek, zvýšenie draslíka v krvi, nízky počet červených krviniek

Vedľajšie účinky hlásené pri samotnom amlodipíne alebo valsartane alebo hydrochlorotiazide, ktoré sa ale nepozorovali pri Impride HCT, alebo sa pozorovali s vyšším výskytom:

Amlodipín

Časté

- búchanie srdca
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- spavosť
- návaly tepla

Menej časté

- zvonenie v ušiach
- zmena vo vyprázdňovaní čriev
- bolesť
- pokles telesnej hmotnosti
- bolesť kĺbov
- chvenie
- výkyvy nálady
- poruchy močenia
- močenie v noci
- zväčšenie prsníkov u mužov
- nádcha
- vypadávanie vlasov
- kožné prejavy
- červenofialové škvrny na koži
- vyrážky
- zmena farby kože

Veľmi zriedkavé

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- nepravidelný tep srdca
- srdcový infarkt
- zápal sliznice žalúdka alebo zápal podžalúdkovej žľazy, nadmerný rast d'asien, abnormálny test funkcie pečene
- porucha pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov
- kožná reakcia so sčervenaním a olupovaním kože, s pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach
- svrbíace kožné vyrážky
- zápal krvných ciev

Neznáme

- stuhnutosť končatín a chvenie rúk

Valsartan

Neznáme

- abnormálny test červených krviniek
- nízky počet istého druhu bielych krviniek a krvných doštičiek
- vzostup draslíka v krvi
- vzostup kreatinínu v krvi
- abnormálny test funkcie pečene
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- bolesť svalov
- závažný pokles objemu moču
- svrbenie
- vyrážky
- zápal krvných ciev

Hydrochlorotiazid

Veľmi časté

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu

Zriedkavé

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- cukor v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom (hemolytická anémia)
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- červenofialové škvrny na koži
- poruchy funkcie obličiek

Veľmi zriedkavé

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia, abnormálny rozpad červených krviniek v krvných cievach alebo inde v tele)
- zmätenosť, únava, svalové škľabnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehítaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, pľúcny edém, pneumonitída)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach a v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza)

Neznáme

- slabosť, podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- dýchavičnosť
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- horúčka (pyrexia)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IMPRIDU HCT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Impridu HCT po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Imprida HCT obsahuje

- Liečivá v Impride HCT sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát), valsartan a hydrochlorotiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón; koloidný bezvodý oxid kremičitý, magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol 4000, mastenec, žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida HCT a obsah balenia

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety sú hnedožlté oválne tablety s „NVR” na jednej strane a „VHL” na druhej strane.

Imprida HCT je dostupná v baleniach obsahujúcich 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet, v spoločných baleniach obsahujúcich 280 tabliet (pozostávajú zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet) a v baleniach pre nemocnice obsahujúcich 56, 98 alebo 280 tabliet v blistroch v jednotlivých dávkach. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo Vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida HCT a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Impridu HCT
3. Ako užívať Impridu HCT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu HCT
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IMPRIDA HCT A NA ČO SA POUŽÍVA

Tablety Impridy HCT obsahujú tri látky, ktoré sa nazývajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Všetky tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory vápnikových (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.
- Hydrochlorotiazid patrí do skupiny látok nazývaných „tiazidové diuretiká“. Hydrochlorotiazid zvyšuje tvorbu moču, čím sa tiež znižuje krvný tlak.

Dôsledkom všetkých týchto troch mechanizmov je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida HCT sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už užívajú amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid a pre ktorých môže byť výhodné užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri látky.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IMPRIDU HCT

Neužívajte Impridu HCT

- keď ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy HCT aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
- keď ste **alergický** (precitlivený) na amlodipín, valsartan, hydrochlorotiazid, lieky odvodené od sulfonamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Imprida HCT (pozri časť 6 „Čo Imprida HCT obsahuje”). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.
- keď máte ochorenie pečene, poškodenie drobných žľaz v pečeni (biliárnu cirhózu) spôsobujúce hromadenie žlče v pečeni (cholestázu).
- keď máte **ťažké** ochorenie obličiek alebo dostávate dialýzu.
- keď nemôžete tvoriť moč (anúria).
- keď máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
- keď máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe príliš vysokú.
- keď máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Impridu HCT a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Impridy HCT

- ak máte nízku hladinu draslíka alebo horčíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je svalová slabosť, svalové kŕče, abnormálny srdcový rytmus).
- ak máte nízku hladinu sodíka v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je únava, zmätenosť, svalové šklbnutia, záchvaty kŕčov).
- ak máte vysokú hladinu vápnika v krvi (bez príznakov alebo s príznakmi, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, zápcha, bolesť žalúdka, časté močenie, smäd, svalová slabosť a šklbnutia).
- ak užívate lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín. Môže byť potrebné v pravidelných intervaloch kontrolovať množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- ak máte ťažkosti s obličkami, transplantovali Vám obličku alebo ak Vám povedali, že máte zúžené tepny v obličkách.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte alebo ste mali srdcové zlyhávanie alebo ischemickú chorobu srdca, zvlášť ak užívate najvyššiu dávku lieku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- 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 máte aldosteronizmus. Je to ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, používanie Impridy HCT sa neodporúča.
- ak máte ochorenie nazvané systémový lupus erythematosus (označované aj „lupus“ alebo „SLE“).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak sa u Vás po pobyte na slnku objavujú kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak ste mali alergickú reakciu na iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na diuretiká (druh liekov známych aj ako „tablety na odvodnenie“), zvlášť ak máte astmu a alergie.
- ak Vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak sa u Vás objavia závraty a/alebo mdloby počas liečby Impridou HCT, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi.
- ak sa Vám zhorší zrak alebo pociťujete bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až jedného týždňa po užití Impridy HCT. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.

Ak sa Vás čokoľvek z uvedeného týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie”).

Použitie Impridy HCT u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Imprida HCT a starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

Ľudia vo veku 65 rokov a viac môžu užívať Impridu HCT v rovnakej dávke ako iní dospelí a rovnakým spôsobom, ako už užívali tri liečivá nazvané amlodipín, valsartan a hydrochlorotiazid. Pacienti v pokročilom veku, zvlášť tí, ktorí užívajú najvyššiu dávku Impridy HCT (10 mg/320 mg/25 mg), si majú dať pravidelne merať krvný tlak.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Váš lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Je to zvlášť dôležité, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie:

Neužívajte súčasne:

- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.

Opatrnosť je potrebná, ak užívate:

- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky);
- amantadín (na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi);
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie);
- lieky proti záchvatom kŕčov a lieky na ustálenie nálady používané na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidon);
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- cyklosporín (liek používaný pri transplantácii na zabránenie odvrhnutia orgánu alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde);
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosamid;
- digoxín alebo iné digitálistové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach);
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny);
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol;
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny cukru v krvi (betablokátory, diazoxid);
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes” (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká;
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, prehľadná, amfotericín alebo penicilín G;
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad adrenalín alebo noradrenalín;
- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itraconazol);

- lieky používané pri liečbe vredov a zápalu pažeráka (karbenoxolón);
- lieky používané na zmiernenie bolesti alebo zápalu, najmä nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2);
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií);
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatanciá“;
- iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, vrátane metyldopy;
- rifampicín (používa sa napríklad na liečbu tuberkulózy);
- ľubovník bodkovaný;
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- vitamín D a soli vápnika.

Pred pitím alkoholu sa poraďte so svojím lekárom. Alkohol môže spôsobiť príliš veľký pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť možnosť závratov alebo mdloby.

Užívanie Impridy HCT s jedlom a nápojmi

Impridu HCT môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Ľudia, ktorí užívajú Impridu HCT, 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 HCT 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 HCT predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy HCT. Impridu HCT sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Imprida HCT 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

Tak ako mnohé iné lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, aj tento liek u Vás môže vyvolať závraty. Ak sa u Vás objaví tento príznak, nevedzte motorové vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ IMPRIDU HCT

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

Zvyčajná dávka Impridy HCT je **jedna tableta** denne.

- Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Najvhodnejší čas je ráno.
- Tabletú prehltajte celú a zapite ju pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu HCT s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu HCT s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

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

Ak užijete viac Impridy HCT, ako máte

Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet Impridy HCT, okamžite sa poraďte s lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Impridu HCT

Ak zabudnete užiť dávku tohto lieku, užite ju ihneď, ako si spomeniete, a potom užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu HCT

Ukončenie liečby liekom Imprida HCT môže zhoršiť Vaše ochorenie. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Tento liek užívajte stále, aj keď sa budete cítiť dobre

Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne prejavy ochorenia. Mnohí sa cítia dobre. Je veľmi dôležité, aby ste tento liek užívali presne tak, ako Vám povedal Váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížili riziko vedľajších účinkov. Chodievajte na lekárske vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

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

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Imprida HCT môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená nasledovne:

veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov

časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov

menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov

zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov

veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov

neznáme: častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú liečbu:

Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u Vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Časté

- závraty
- nízky krvný tlak (pocit slabosti, malátnosť, náhla strata vedomia)

Menej časté

- závažný pokles tvorby moču (znížená funkcia obličiek)

Zriedkavé

- krvácanie bez zjavnej príčiny
- nepravidelný tep srdca
- porucha funkcie pečene

Veľmi zriedkavé

- alergická reakcia s príznakmi ako kožné vyrážky, svrbenie
- angioedém: opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosti s dýchaním
- drvivá/zvieravá bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje alebo ktorá pretrváva
- slabosť, podliatiny, horúčka a časté infekcie
- stuhnutosť

Ďalšie možné vedľajšie účinky Impridy HCT:

Časté

- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- únava
- opuch
- nízka hladina draslíka v krvi
- bolesť hlavy
- časté močenie

Menej časté

- rýchly tep srdca
- pocit, že sa krúti okolie
- porucha videnia
- nepríjemný pocit v žalúdku
- bolesť na hrudi
- vzostup močovinového dusíka, kreatinínu a kyseliny močovej v krvi
- vysoká hladina vápnika, tukov alebo sodíka v krvi
- pokles draslíka v krvi
- zápachajúci dych
- hnačka
- suchosť v ústach
- nutkanie na vracanie
- vracanie
- bolesť brucha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- strata chuti do jedenia
- narušené vnímanie chuti
- bolesť chrbta
- opuch kĺbov
- svalové kŕče/slabosť/bolesť
- bolesť končatín
- neschopnosť stáť alebo chodiť zvyčajným spôsobom

- slabosť
- porucha koordinácie
- závraty pri vstávaní alebo po cvičení
- nedostatok energie
- poruchy spánku
- mravčenie alebo strata citlivosti
- neuropatia
- spavosť
- náhla dočasná strata vedomia
- nízky krvný tlak pri vstávaní
- impotencia
- kašeľ
- dýchavičnosť
- podráždenie hrdla
- nadmerné potenie
- svrbenie
- opuch, sčervenanie a bolesť pozdĺž žily
- sčervenanie kože
- chvenie

Neznáme

- zmeny v krvných testoch na vyšetrenie funkcie obličiek, zvýšenie draslíka v krvi, nízky počet červených krviniek

Vedľajšie účinky hlásené pri samotnom amlodipíne alebo valsartane alebo hydrochlorotiazide, ktoré sa ale nepozorovali pri Impride HCT, alebo sa pozorovali s vyšším výskytom:

Amlodipín

Časté

- búchanie srdca
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- spavosť
- návaly tepla

Menej časté

- zvonenie v ušiach
- zmena vo vyprázdňovaní čriev
- bolesť
- pokles telesnej hmotnosti
- bolesť kĺbov
- chvenie
- výkyvy nálady
- poruchy močenia
- močenie v noci
- zväčšenie prsníkov u mužov
- nádcha
- vypadávanie vlasov
- kožné prejavy
- červenofialové škvrny na koži
- vyrážky
- zmena farby kože

Veľmi zriedkavé

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- nepravidelný tep srdca
- srdcový infarkt
- zápal sliznice žalúdka alebo zápal podžalúdkovej žľazy, nadmerný rast d'asien, abnormálny test funkcie pečene
- porucha pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov
- kožná reakcia so sčervenaním a olupovaním kože, s pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach
- svrbíace kožné vyrážky
- zápal krvných ciev

Neznáme

- stuhnutosť končatín a chvenie rúk

Valsartan

Neznáme

- abnormálny test červených krviniek
- nízky počet istého druhu bielych krviniek a krvných doštičiek
- vzostup draslíka v krvi
- vzostup kreatinínu v krvi
- abnormálny test funkcie pečene
- alergická reakcia vrátane opuchu hlbšie v koži a ťažkostí s dýchaním
- bolesť svalov
- závažný pokles objemu moču
- svrbenie
- vyrážky
- zápal krvných ciev

Hydrochlorotiazid

Veľmi časté

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu

Zriedkavé

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- cukor v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí alebo tmavým močom (hemolytická anémia)
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- červenofialové škvrny na koži
- poruchy funkcie obličiek

Veľmi zriedkavé

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia, abnormálny rozpad červených krviniek v krvných cievach alebo inde v tele)
- zmätenosť, únava, svalové škľabnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehítaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, pľúcny edém, pneumonitída)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach a v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza)

Neznáme

- slabosť, podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- dýchavičnosť
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- horúčka (pyrexia)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IMPRIDU HCT

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Impridu HCT po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Imprida HCT obsahuje

- Liečivá v Impride HCT sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát), valsartan a hydrochlorotiazid.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón; koloidný bezvodý oxid kremičitý, magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol 4000, mastenec, žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida HCT a obsah balenia

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety sú hnedožlté oválne tablety s „NVR” na jednej strane a „VFL” na druhej strane.

Imprida HCT je dostupná v baleniach obsahujúcich 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet, v spoločných baleniach obsahujúcich 280 tabliet (pozostávajú zo 4 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo z 20 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet) a v baleniach pre nemocnice obsahujúcich 56, 98 alebo 280 tabliet v blistroch v jednotlivých dávkach. Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo Vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie