

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VCL" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Imprida HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Imprida HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Imprida HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo Imprida HCT ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialne hipertenzije.

Način uporabe

Zdravilo Imprida HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza.
- Huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²), anurija in bolniki na dializi.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Imprida HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Imprida HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Imprida HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Imprida HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkaloza ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Imprida HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije ≥ 30 ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Imprida HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Ni podatkov o uporabi zdravila Imprida HCT pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Imprida HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču, amlodipin pa se izdatno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočen odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Imprida HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Imprida HCT z drugimi zdravili niso opravili. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Imprida HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo zaviralcev ACE in tiazidov, kot je hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Čeprav je izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija zelo malo, ta kombinacija ni priporočljiva. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).
valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
valsartan in hidroklorotiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Imiprida HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	<i>antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki) – metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

<i>ciklosporin</i>	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
<i>Citotoksične zdravilne učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.
<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.

<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Brez interakcij

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan	<i>drugo</i> (cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid)	Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Nekatere od navedenih snovi bi lahko medsebojno delovale s hidroklorotiazidom v zdravilu Imprida HCT (glejte medsebojno delovanje, ki se nanaša na hidroklorotiazid).
amlodipin	<i>drugo</i>	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapozneta zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Imprida HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana in/ali amlodipina med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Imprida HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Imprida HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Imprida HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji motornih vozil in uporabi strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Imprida HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Imprida HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Podatki o zdravilu Imprida HCT

Varnost zdravila Imprida HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitve zdravljenja z zdravilom Imprida HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opazili nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi tretirnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Imprida HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Imprida HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Imprida HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, depresija kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkaloza	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
	poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki
Psihiatrične motnje	depresija	--	--	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevzija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vertiglavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata		občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane koncentracije jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki

Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	--	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	--	--	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgija	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturija	--	občasni	--	--
	polakisurija	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v serumu	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v serumu	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušeni s prevelikim odmerjanjem zdravila Imprida HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Imprida HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, monokomponentna zdravila (valsartan), kombinacije z dihidropiridinskimi derivati (amlodipin) in tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid), oznaka ATC: C09DX01 valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid.

Zdravilo Imprida HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Zdravilo Imprida HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Imprida HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Imprida HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Imprida HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazili klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Imprida HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zvitni ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imprida HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Imprida HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

Amlodipin

Absorpcija: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovitih presnovkov.

Valsartan

Absorpcija: Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija: Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje: Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija: Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (t_{max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija: Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje: V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opažali 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opažali 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Imprida HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Imprida HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg .

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, ki je vključevala zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvoden koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.
Velikosti pakiranja: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:
Velikosti pakiranja: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bledo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VDL" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Imprida HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Imprida HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Imprida HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo Imprida HCT ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialne hipertenzije.

Način uporabe

Zdravilo Imprida HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza aliolestaza.
- Huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²), anurija in bolniki na dializi.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemale visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Imprida HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Imprida HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Imprida HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Imprida HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkaloza ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Imprida HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije ≥ 30 ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Imprida HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Ni podatkov o uporabi zdravila Imprida HCT pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Imprida HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču, amlodipin pa se izdatno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Imprida HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Imprida HCT z drugimi zdravili niso opravili. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Imprida HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo zaviralcev ACE in tiazidov, kot je hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Čeprav je izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija zelo malo, ta kombinacija ni priporočljiva. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.
	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

valsartan in hidroklorotiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Imprida HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	<i>antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)</i> – <i>metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmere antidiabetičnega zdravila. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	<i>ciklosporin</i>	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	<i>Citotoksične zdravilne učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
	<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželene učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
	<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Brez interakcij

posamezna sestavina zdravila	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
Imprida HCT		
valsartan	<i>drugo</i> (cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid)	Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Nekatere od navedenih snovi bi lahko medsebojno delovale s hidroklorotiazidom v zdravilu Imprida HCT (glejte medsebojno delovanje, ki se nanaša na hidroklorotiazid).
amlodipin	<i>drugo</i>	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Imprida HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana in/ali amlodipina med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Imprida HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Imprida HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Imprida HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji motornih vozil in uporabi strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Imprida HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Imprida HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Podatki o zdravilu Imprida HCT

Varnost zdravila Imprida HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejemalo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja z zdravilom Imprida HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opažali nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi tretirnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Imprida HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Imprida HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Imprida HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, depresija kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkaloza	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
	poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki

Psihiatrične motnje	depresija	--	--	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevzija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane koncentracije jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	--
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	--	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	--	--	zelo redki

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgija	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturija	--	občasni	--	--
	polakisurija	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v serumu	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v serumu	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Imprida HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Imprida HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, monokomponentna zdravila (valsartan), kombinacije z dihidropiridinskimi derivati (amlodipin) in tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid), oznaka ATC: C09DX01 valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid.

Zdravilo Imprida HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Zdravilo Imprida HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Imprida HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Imprida HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Imprida HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazali klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Imprida HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imprida HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Imprida HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

Amlodipin

Absorpcija: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se v jetih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

Absorpcija: Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija: Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje: Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija: Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ($t_{\max}$ približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija: Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje: V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Imprida HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Imprida HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m^2), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m^2 izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, ki je vključevala zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:

Velikosti pakiranj: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/013-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VEL" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Imprida HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Imprida HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Imprida HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo Imprida HCT ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialne hipertenzije.

Način uporabe

Zdravilo Imprida HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza aliolestaza.
- Huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²), anurija in bolniki na dializi.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Imprida HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Imprida HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Imprida HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Imprida HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Imprida HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije ≥ 30 ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Imprida HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Ni podatkov o uporabi zdravila Imprida HCT pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Imprida HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču, amlodipin pa se izdatno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Imprida HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Imprida HCT z drugimi zdravili niso opravili. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Imprida HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo zaviralcev ACE in tiazidov, kot je hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Čeprav je izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija zelo malo, ta kombinacija ni priporočljiva. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.
	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

valsartan in hidrokloro-tiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Imprida HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	<i>antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)</i> – <i>metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmere antidiabetičnega zdravila. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	<i>ciklosporin</i>	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	<i>Citotoksične zdravilne učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
	<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželene učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
	<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Brez interakcij

posamezna sestavina zdravila	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
Imprida HCT		
valsartan	<i>drugo</i> (cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid)	Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Nekatere od navedenih snovi bi lahko medsebojno delovale s hidroklorotiazidom v zdravilu Imprida HCT (glejte medsebojno delovanje, ki se nanaša na hidroklorotiazid).
amlodipin	<i>drugo</i>	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Imprida HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana in/ali amlodipina med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Imprida HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Imprida HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Imprida HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji motornih vozil in uporabi strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Imprida HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Imprida HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Podatki o zdravilu Imprida HCT

Varnost zdravila Imprida HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejemalo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja z zdravilom Imprida HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opažali nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi trojitnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Imprida HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Imprida HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Imprida HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, depresija kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkaloza	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
	poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki

Psihiatrične motnje	depresija	--	--	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevizija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane koncentracije jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	--
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	--	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	--	--	zelo redki

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgija	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturija	--	občasni	--	--
	polakisurija	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v serumu	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v serumu	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Imprida HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Imprida HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, monokomponentna zdravila (valsartan), kombinacije z dihidropiridinskimi derivati (amlodipin) in tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid), oznaka ATC: C09DX01 valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid.

Zdravilo Imprida HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Zdravilo Imprida HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Imprida HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Imprida HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Imprida HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazali klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Imprida HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl^- ione na skupnem prenašalcu Na^+ in Cl^- ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imprida HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Imprida HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

Amlodipin

Absorpcija: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se v jetih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

Absorpcija: Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija: Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje: Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija: Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ($t_{\max}$ približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija: Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje: V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Imprida HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Imprida HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m^2), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m^2 izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, ki je vključevala zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.
Velikosti pakiranj: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:
Velikosti pakiranj: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/025-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjavo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VHL" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Imprida HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Imprida HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Imprida HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo Imprida HCT ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialne hipertenzije.

Način uporabe

Zdravilo Imprida HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza.
- Huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²), anurija in bolniki na dializi.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemale visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Imprida HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Imprida HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Imprida HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Imprida HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkaloza ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Imprida HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije ≥ 30 ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Imprida HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Ni podatkov o uporabi zdravila Imprida HCT pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Imprida HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču, amlodipin pa se izdatno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Imprida HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Imprida HCT z drugimi zdravili niso opravili. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Imprida HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo zaviralcev ACE in tiazidov, kot je hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Čeprav je izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija zelo malo, ta kombinacija ni priporočljiva. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.
	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

valsartan in hidroklorotiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Imprida HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	<i>antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)</i> – <i>metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmere antidiabetičnega zdravila. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	<i>ciklosporin</i>	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	<i>Citotoksične zdravilne učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
	<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželene učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
	<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Brez interakcij

posamezna sestavina zdravila	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
Imprida HCT		
valsartan	<i>drugo</i> (cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid)	Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Nekatere od navedenih snovi bi lahko medsebojno delovale s hidroklorotiazidom v zdravilu Imprida HCT (glejte medsebojno delovanje, ki se nanaša na hidroklorotiazid).
amlodipin	<i>drugo</i>	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Imprida HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana in/ali amlodipina med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Imprida HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Imprida HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Imprida HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji motornih vozil in uporabi strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Imprida HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Imprida HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Podatki o zdravilu Imprida HCT

Varnost zdravila Imprida HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejemalo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja z zdravilom Imprida HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opažali nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi trojitnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Imprida HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Imprida HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Imprida HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, depresija kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkaloza	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
	poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki

Psihiatrične motnje	depresija	--	--	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevizija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane koncentracije jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	--
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	--	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	--	--	zelo redki

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgija	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturija	--	občasni	--	--
	polakisurija	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v serumu	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v serumu	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Imprida HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Imprida HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, monokomponentna zdravila (valsartan), kombinacije z dihidropiridinskimi derivati (amlodipin) in tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid), oznaka ATC: C09DX01 valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid.

Zdravilo Imprida HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Zdravilo Imprida HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Imprida HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Imprida HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Imprida HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazali klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Imprida HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl^- ione na skupnem prenašalcu Na^+ in Cl^- ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imprida HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Imprida HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

Amlodipin

Absorpcija: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

Absorpcija: Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija: Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje: Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija: Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ($t_{\max}$ približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija: Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje: V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Imprida HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Imprida HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m^2), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipin v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m^2 izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, ki je vključevala zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.
Velikosti pakiranj: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:
Velikosti pakiranj: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/037-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rjavo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VFL" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Imprida HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Imprida HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Imprida HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Pediatrična populacija

Zdravilo Imprida HCT ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialne hipertenzije.

Način uporabe

Zdravilo Imprida HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilne učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza.
- Huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²), anurija in bolniki na dializi.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejemanje visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Imprida HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Imprida HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Imprida HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Imprida HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkaloza ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Imprida HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije ≥ 30 ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Imprida HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Ni podatkov o uporabi zdravila Imprida HCT pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Imprida HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču, amlodipin pa se izdatno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Imprida HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Imprida HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Imprida HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Imprida HCT z drugimi zdravili niso opravili. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Imprida HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo zaviralcev ACE in tiazidov, kot je hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Čeprav je izkušenj s sočasno uporabo valsartana in litija zelo malo, ta kombinacija ni priporočljiva. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila Imprida HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejši pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.
	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

valsartan in hidroklorotiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Imprida HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	<i>antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki) – metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmere antidiabetičnega zdravila. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	<i>ciklosporin</i>	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	<i>Citotoksične zdravilne učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
	<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželene učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
	<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Brez interakcij

posamezna sestavina zdravila	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
Imprida HCT		
valsartan	<i>drugo</i> (cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid)	Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom. Nekatere od navedenih snovi bi lahko medsebojno delovale s hidroklorotiazidom v zdravilu Imprida HCT (glejte medsebojno delovanje, ki se nanaša na hidroklorotiazid).
amlodipin	<i>drugo</i>	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Imprida HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana in/ali amlodipina med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Imprida HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Imprida HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Imprida HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji motornih vozil in uporabi strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Imprida HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Imprida HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Podatki o zdravilu Imprida HCT

Varnost zdravila Imprida HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejemalo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja z zdravilom Imprida HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opažali nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi trojitnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Imprida HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Imprida HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		Imprida HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, depresija kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkaloza	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
	poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki

Psihiatrične motnje	depresija	--	--	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevzija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--

Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane koncentracije jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	--
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	--	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	--	--	zelo redki

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgiya	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgiya	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturija	--	občasni	--	--
	polakisurija	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v serumu	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v serumu	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Imprida HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Imprida HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, monokomponentna zdravila (valsartan), kombinacije z dihidropiridinskimi derivati (amlodipin) in tiazidni diuretiki (hidroklorotiazid), oznaka ATC: C09DX01 valsartan, amlodipin in hidroklorotiazid.

Zdravilo Imprida HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Zdravilo Imprida HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Imprida HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Imprida HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Imprida HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazali klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Imprida HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl^- ione na skupnem prenašalcu Na^+ in Cl^- ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Imprida HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Imprida HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

Amlodipin

Absorpcija: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

Absorpcija: Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija: Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje: Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija: Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ($t_{\max}$ približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija: Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje: V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Imprida HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Imprida HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Imprida HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Imprida HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipin v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (nepripravljen ušelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, ki je vključevala zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
makrogol 4000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.
Velikosti pakiranj: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:
Velikosti pakiranj: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj oziroma jakosti.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/049-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
280 filmsko obloženih tablet
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/001	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/002	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/003	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/004	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/005	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/006	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/007	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/008	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/009	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/010	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
70 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/012	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/011	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

280 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/012	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/011	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
280 filmsko obloženih tablet
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/013	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/014	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/015	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/016	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/017	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/018	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/019	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/020	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/021	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/022	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
70 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/024	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/023	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

280 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/024	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/023	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
280 filmsko obloženih tablet
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/025	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/026	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/027	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/028	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/029	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/030	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/031	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/032	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/033	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/034	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
70 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/036	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/035	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

280 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/036	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/035	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
280 filmsko obloženih tablet
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/037	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/038	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/039	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/040	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/041	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/042	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/043	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/044	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/570/045	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/09/570/046	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
70 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/048	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/047	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

280 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/048	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/047	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
280 filmsko obloženih tablet
280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/049	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/050	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/051	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/052	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/053	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/054	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/055	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/09/570/056	56 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/057	98 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)
EU/1/09/570/058	280 x 1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
70 filmsko obloženih tablet
Del skupnega pakiranja, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/060	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/059	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

280 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje, ki vsebuje 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet.
Skupno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/570/060	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 20 škatel po 14 tablet)
EU/1/09/570/059	280 filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje, 4 škatle po 70 tablet) (za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Imprida HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imprida HCT
3. Kako jemati zdravilo Imprida HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imprida HCT
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IMPRIDA HCT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Imprida HCT vsebujejo tri učinkovine: amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Vse tri pomagajo obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino snovi z imenom "tiazidni diuretiki". Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Kot posledica vseh treh mehanizmov se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Imprida HCT uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid in bi jim ustrezalo jemanje ene same tablete, ki vsebuje vse tri zdravilne učinkovine.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Ne jemljite zdravila Imprida HCT

- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Imprida HCT se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost);
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na amlodipin, valsartan, hidroklorotiazid, zdravila sulfonamidne vrste (zdravila za zdravljenje okužb v prsnem košu in okužb sečil) ali katerikoli sestavino zdravila Imprida HCT (glejte poglavje 6 "Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT"); Če domnevate, da bi lahko bili alergični, ne vzemite zdravila Imprida HCT in se posvetujte z zdravnikom;
- če imate bolezen jeter, poškodbe manjših žolčnih izvodil v jetrih (biliarno cirozo), kar povzroča zastoj žolča v jetrih (holestazo);
- če imate **hude** težave z ledvicami ali se zdravite z dializo;

- če ne morete izločati urina (anurija);
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju;
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline).

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Imprida HCT, temveč povejte zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Imprida HCT

- če imate v krvi nizke ravni kalija ali magnezija (s simptomi, kot so šibkost mišic, mišični krči in nepravilen srčni ritem, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi nizke ravni natrija (s simptomi, kot so utrujenost, zmedenost, trzanje mišic in napadi krčev, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi visoko raven kalcija (s simptomi, kot so slabost, bruhanje, zapeka, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic, ali brez teh simptomov);
- če jemljete zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi; med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Verjetno bodo potrebne redne kontrolne meritve količine kalija v vaši krvi.
- če imate težave z ledvicami, če so vam presadili ledvico ali so vam povedali, da imate zoženje ledvičnih arterij;
- če imate težave z jetri;
- če imate ali ste imeli kdaj prej srčno popuščanje ali koronarno bolezen, zlasti če jemljete najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg);
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo);
- če imate aldosteronizem, to je bolezen, pri kateri nadledvični žlezi tvorita preveč hormona aldosterona. Če imate to bolezen, uporaba zdravila Imprida HCT za vas ni priporočena;
- če imate bolezen, ki se imenuje sistemski eritematozni lupus (ki ga kratko imenujemo tudi "lupus" ali s kratico "SLE");
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate visoke ravni holesterola ali trigliceridov v krvi;
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr izpuščaj;
- če ste že imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali na diuretičke (skupino zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode"), zlasti če imate astmo ali alergije;
- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska);
- če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do omotičnosti in/ali izgube zavesti, čimprej obvestite zdravnika;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do enega tedna jemanja zdravila Imprida HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.

Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena.

Zdravilo Imprida HCT in starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Imprida HCT v enakih odmerkih kot drugi odrasli in na povsem enak način, kot so prej jemali tri učinkovine amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Starejšim bolnikom, zlasti tistim, ki uporabljajo najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), je treba redno meriti krvni tlak.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmere ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To je še posebej pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Sočasno ne jemljite:

- litija (zdravila, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- zdravil ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin.

Previdnost je potrebna pri uporabi:

- alkohola, uspavalnih tablet in anestetikov (zdravil, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege);
- amantadina (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- antiholinergičnih zdravil (zdravil za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji);
- antikonvulzivnih zdravil in stabilizatorjev razpoloženja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije in bipolarni motnji razpoloženja (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, fosfenitoina, primidona);
- holestiramina,olestipola ali drugih izmenjevalnih smol (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- ciklosporina (zdravila, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu);
- citotoksičnih zdravil (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosfamid;
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- jodiranih kontrastnih sredstev (sredstev, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini);
- zdravil za zdravljenje protina, na primer alopurinola;
- zdravil, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid);
- zdravil, ki lahko sprožijo "torsades de pointes" (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, amfotericin ali penicilin G;
- zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kot sta adrenalin ali noradrenalin;
- zdravil za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje razjed in vnetja požiralnika (karbenoksolona);

- zdravil za lajšanje bolečin in vnetja, posebno nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2);
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami);
- nitroglicerina in drugih nitratov ter učinkovin, ki jih imenujemo "vazodilatatorji";
- drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, vključno z metildopo;
- rifampicina (ki ga uporabljamo za zdravljenje npr. tuberkuloze);
- šentjanževke;
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- vitamina D in kalcijevih soli.

Pred uživanjem alkohola se posvetujte s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete omotični ali izgubite zavest.

Jemanje zdravila Imprida HCT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Ljudje, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, ne smejo uživati grenivk in grenivkega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije zdravilne učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Imprida HCT pri zniževanju krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Imprida HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Imprida HCT. Jemanje zdravila Imprida HCT v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kot zaradi številnih drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zaradi tega zdravila postanete omotični. Če pride do tega simptoma, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Pri jemanju zdravila Imprida HCT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Imprida HCT je **ena tableta** na dan.

- Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.
- Tablete pogoltnite cele, zaužijte jih s kozarcem vode.
- Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Imprida HCT ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imprida HCT, kot bi smeli

Če ste nehote vzeli preveč tablet zdravila Imprida HCT, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imprida HCT

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, takoj ko se spomnite in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, enostavno vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. **Ne vzemite** dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Imprida HCT

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Imprida HCT lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Redno jemljite to zdravilo, tudi če se počutite dobro

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Imprida HCT neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti neželeni učinki se lahko pojavljajo z določenimi pogostnostmi, ki so opredeljene takole:

zelo pogosti:	pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov;
pogosti:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov;
občasni:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov;
redki:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov;
zelo redki:	pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov;
neznana:	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Takoj morate k zdravniku, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

pogosti

- omotičnost
- nizek krvni tlak (občutek slabosti, omotica, nenadna izguba zavesti)

občasni

- zelo zmanjšano izločanje urina (zmanjšano delovanje ledvic)

redki

- spontana krvavitev
- nepravilen srčni utrip
- bolezen jeter

zelo redki

- alergijska reakcija s simptomi, kot sta izpuščaj ali srbenje
- angioedem: otekanje obraza, ustnic ali jezika, težave z dihanjem
- stiskajoča bolečina/stiskanje v prsih, ki se stopnjuje oziroma ne popusti
- oslabelost, podplutbe, zvišana telesna temperatura in pogoste okužbe
- okorelost

Drugi možni neželeni učinki zdravila Imprida HCT:

Pogosti

- bolečine v trebuhu po obroku
- utrujenost
- otekanje
- nizka raven kalija v krvi
- glavobol
- pogosto uriniranje

Občasni

- hitro bitje srca
- vrtoglavost
- motnje vida
- nelagodje v želodcu
- bolečina v prsih
- zvišana raven dušika iz sečne kisline, kreatinina in sečne kisline v krvi
- visoka raven kalcija, maščob ali natrija v krvi
- znižanje ravni kalija v krvi
- zadah
- driska
- suha usta
- slabost
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- povečanje telesne mase
- izguba apetita
- motnje okušanja
- bolečine v hrbtu
- otekanje sklepov
- mišični krči/šibkost/bolečina
- bolečina v okončinah
- nezmožnost normalnega stanja ali hoje

- oslabelost
- motnje koordinacije
- omotičnost pri vstajanju ali po telesnem naporu
- pomanjkanje energije
- motnje spanja
- mravljinčenje ali odrevenelost
- nevropatija
- zaspanost
- nenadna začasna izguba zavesti
- nizek krvni tlak pri vstajanju
- impotenca
- kašelj
- zadihanost
- draženje grla/žrela
- čezmerno znojenje
- srbenje
- otekanje, rdečina in bolečina v poteku vene
- rdečina kože
- tresenje

Pogostnost neznana

- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, zvišana raven kalija v krvi, nizko število rdečih krvnih celic

Neželeni učinki, ki so jih opisovali pri uporabi amlodipina, valsartana ali hidroklorotiazida posamezno, niso pa jih opazili pri uporabi zdravila Imprida HCT oziroma ne z večjo pogostnostjo:

Amlodipin

Pogosti

- palpitacije
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- zaspanost
- navali vročine

Občasni

- zvonjenje v ušesih
- spremenjen ritem in narava odvajanja blata
- bolečina
- zmanjšana telesna masa
- bolečine v sklepih
- tresenje
- nihanje razpoloženja
- težave pri uriniranju
- pogosto uriniranje ponoči
- povečanje dojk pri moških
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- izbruh kožnih sprememb
- vijolične lise na koži
- izpuščaj
- sprememba barve kože

Zelo redki

- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov
- nepravilen srčni utrip
- srčni napad (infarkt)
- vnetje želodčne sluznice ali trebušne slinavke, čezmerna rast dlesni, nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- bolezen jeter, ki jo lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- visoka raven sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic
- kožna reakcija z rdečino in luščenjem kože, mehurjastim izpuščajem na ustnicah, očeh ali v ustih
- srbeč izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Pogostnost neznana

- okorelost okončin in tresenje rok

Valsartan

Pogostnost neznana

- nenormalna rdeča krvna slika
- nizka koncentracija določene vrste levkocitov in trombocitov
- zvišana koncentracija kalija v krvi
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- bolečine v mišicah
- zelo zmanjšano izločanje urina
- srbenje
- izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Hidroklorotiazid

Zelo pogosti

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti:

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- sladkor v urinu
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- vijolične kožne lise
- bolezni ledvic

Zelo redki

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija, nenormalno razpadanje rdečih krvnih celic bodisi v krvnih žilah ali kje drugje v telesu)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na usticah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana

- šibkost, podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- zadihanost
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IMPRIDA HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Imprida HCT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Imprida HCT ne uporabljajte, če je ovojna poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT

- Zdravilne učinkovine v zdravilu Imprida HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krospovidon, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Imprida HCT in vsebina pakiranja

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so bele ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VCL" na drugi.

Tablete Imprida HCT so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet, v skupnih pakiranjih z 280 tabletami (vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet ali 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet), in v bolnišničnih pakiranjih, ki vsebujejo 56, 98 ali 280 tablet v pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Imprida HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imprida HCT
3. Kako jemati zdravilo Imprida HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imprida HCT
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IMPRIDA HCT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Imprida HCT vsebujejo tri učinkovine: amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Vse tri pomagajo obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino snovi z imenom "tiazidni diuretiki". Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Kot posledica vseh treh mehanizmov se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Imprida HCT uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid in bi jim ustrezalo jemanje ene same tablete, ki vsebuje vse tri zdravilne učinkovine.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Ne jemljite zdravila Imprida HCT

- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Imprida HCT se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost);
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na amlodipin, valsartan, hidroklorotiazid, zdravila sulfonamidne vrste (zdravila za zdravljenje okužb v prsnem košu in okužb sečil) ali katerikoli sestavino zdravila Imprida HCT (glejte poglavje 6 "Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT"); Če domnevate, da bi lahko bili alergični, ne vzemite zdravila Imprida HCT in se posvetujte z zdravnikom;
- če imate bolezen jeter, poškodbe manjših žolčnih izvodil v jetrih (biliarno cirozo), kar povzroča zastoj žolča v jetrih (holestazo);
- če imate **hude** težave z ledvicami ali se zdravite z dializo;

- če ne morete izločati urina (anurija);
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju;
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline).

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Imprida HCT, temveč povejte zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Imprida HCT

- če imate v krvi nizke ravni kalija ali magnezija (s simptomi, kot so šibkost mišic, mišični krči in nepravilen srčni ritem, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi nizke ravni natrija (s simptomi, kot so utrujenost, zmedenost, trzanje mišic in napadi krčev, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi visoko raven kalcija (s simptomi, kot so slabost, bruhanje, zapeka, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic, ali brez teh simptomov);
- če jemljete zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi; med njimi so kalijevi nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Verjetno bodo potrebne redne kontrolne meritve količine kalija v vaši krvi.
- če imate težave z ledvicami, če so vam presadili ledvico ali so vam povedali, da imate zoženje ledvičnih arterij;
- če imate težave z jetri;
- če imate ali ste imeli kdaj prej srčno popuščanje ali koronarno bolezen, zlasti če jemljete najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg);
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo);
- če imate aldosteronizem, to je bolezen, pri kateri nadledvični žlezi tvorita preveč hormona aldosterona. Če imate to bolezen, uporaba zdravila Imprida HCT za vas ni priporočena;
- če imate bolezen, ki se imenuje sistemski eritematozni lupus (ki ga kratko imenujemo tudi "lupus" ali s kratico "SLE");
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate visoke ravni holesterola ali trigliceridov v krvi;
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr izpuščaj;
- če ste že imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali na diuretike (skupino zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode"), zlasti če imate astmo ali alergije;
- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska);
- če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do omotičnosti in/ali izgube zavesti, čimprej obvestite zdravnika;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do enega tedna jemanja zdravila Imprida HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.

Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena.

Zdravilo Imprida HCT in starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Imprida HCT v enakih odmerkih kot drugi odrasli in na povsem enak način, kot so prej jemali tri učinkovine amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Starejšim bolnikom, zlasti tistim, ki uporabljajo najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), je treba redno meriti krvni tlak.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerke ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To je še posebej pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Sočasno ne jemljite:

- litija (zdravila, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- zdravil ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin.

Previdnost je potrebna pri uporabi:

- alkohola, uspavalnih tablet in anestetikov (zdravil, ki omogočajo bolnikom, da prestopijo operacije in druge posege);
- amantadina (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- antiholinergičnih zdravil (zdravil za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji);
- antikonvulzivnih zdravil in stabilizatorjev razpoloženja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije in bipolarni motnji razpoloženja (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, fosfenitoina, primidona);
- holestiramina, holestipola ali drugih izmenjevalnih smol (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- ciklosporina (zdravila, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu);
- citotoksičnih zdravil (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosfamid;
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- jodiranih kontrastnih sredstev (sredstev, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini);
- zdravil za zdravljenje protina, na primer alopurinola;
- zdravil, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid);
- zdravil, ki lahko sprožijo "torsades de pointes" (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, amfotericin ali penicilin G;
- zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kot sta adrenalin ali noradrenalin;
- zdravil za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje razjed in vnetja požiralnika (karbenoksolona);
- zdravil za lajšanje bolečin in vnetja, posebno nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2);
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami);
- nitroglicerina in drugih nitrátov ter učinkovin, ki jih imenujemo "vazodilatatorji";
- drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, vključno z metildopo;
- rifampicina (ki ga uporabljamo za zdravljenje npr. tuberkuloze);
- šentjanževke;
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- vitamina D in kalcijevih soli.

Pred uživanjem alkohola se posvetujte s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete omotični ali izgubite zavest.

Jemanje zdravila Imprida HCT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Ljudje, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, ne smejo uživati grenivk in grenivkinega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije zdravilne učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Imprida HCT pri zniževanju krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Imprida HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Imprida HCT. Jemanje zdravila Imprida HCT v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kot zaradi številnih drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zaradi tega zdravila postanete omotični. Če pride do tega simptoma, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Pri jemanju zdravila Imprida HCT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Imprida HCT je **ena tableta** na dan.

- Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.
- Tablete pogoltnite cele, zaužijte jih s kozarcem vode.
- Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Imprida HCT ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imprida HCT, kot bi smeli

Če ste nehoti vzeli preveč tablet zdravila Imprida HCT, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imprida HCT

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, takoj ko se spomnite in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, enostavno vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. **Ne vzemite** dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Imprida HCT

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Imprida HCT lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Redno jemljite to zdravilo, tudi če se počutite dobro

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Imprida HCT neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti neželeni učinki se lahko pojavljajo z določenimi pogostnostmi, ki so opredeljene takole:

zelo pogosti:	pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov;
pogosti:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov;
občasni:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov;
redki:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov;
zelo redki:	pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov;
neznana:	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Takoj morate k zdravniku, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

pogosti

- omotičnost
- nizek krvni tlak (občutek slabosti, omotica, nenadna izguba zavesti)

občasni

- zelo zmanjšano izločanje urina (zmanjšano delovanje ledvic)

redki

- spontana krvavitev
- nepravilen srčni utrip
- bolezen jeter

zelo redki

- alergijska reakcija s simptomi, kot sta izpuščaj ali srbenje
- angioedem: otekanje obraza, ustnic ali jezika, težave z dihanjem
- stiskajoča bolečina/stiskanje v prsih, ki se stopnjuje oziroma ne popusti
- oslabelost, podplutbe, zvišana telesna temperatura in pogoste okužbe
- okorelost

Drugi možni neželeni učinki zdravila Imprida HCT:

Pogosti

- bolečine v trebuhu po obroku
- utrujenost
- otekanje
- nizka raven kalija v krvi
- glavobol
- pogosto uriniranje

Občasni

- hitro bitje srca
- vrtoglavost
- motnje vida
- nelagodje v želodcu
- bolečina v prsih
- zvišana raven dušika iz sečne kisline, kreatinina in sečne kisline v krvi
- visoka raven kalcija, maščob ali natrija v krvi
- znižanje ravni kalija v krvi
- zadah
- driska
- suha usta
- slabost
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- povečanje telesne mase
- izguba apetita
- motnje okušanja
- bolečine v hrbtu
- otekanje sklepov
- mišični krči/šibkost/bolečina
- bolečina v okončinah
- nezmožnost normalnega stanja ali hoje
- oslabelost
- motnje koordinacije
- omotičnost pri vstajanju ali po telesnem naporu
- pomanjkanje energije
- motnje spanja
- mravljinčenje ali odrevenelost
- nevropatija

- zaspanost
- nenadna začasna izguba zavesti
- nizek krvni tlak pri vstajanju
- impotenca
- kašelj
- zadihanost
- draženje grla/žrela
- čezmerno znojenje
- srbenje
- otekanje, rdečina in bolečina v poteku vene
- rdečina kože
- tresenje

Pogostnost neznana

- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, zvišana raven kalija v krvi, nizko število rdečih krvnih celic

Neželeni učinki, ki so jih opisovali pri uporabi amlodipina, valsartana ali hidroklorotiazida posamezno, niso pa jih opažali pri uporabi zdravila Imprida HCT oziroma ne z večjo pogostnostjo:

Amlodipin

Pogosti

- palpitacije
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- zaspanost
- navali vročine

Občasni

- zvonjenje v ušesih
- spremenjen ritem in narava odvajanja blata
- bolečina
- zmanjšana telesna masa
- bolečine v sklepih
- tresenje
- nihanje razpoloženja
- težave pri uriniranju
- pogosto uriniranje ponoči
- povečanje dojk pri moških
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- izbruh kožnih sprememb
- vijolične lise na koži
- izpuščaj
- sprememba barve kože

Zelo redki

- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov
- nepravilen srčni utrip
- srčni napad (infarkt)
- vnetje želodčne sluznice ali trebušne slinavke, čezmerna rast dlesni, nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- bolezen jeter, ki jo lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- visoka raven sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic
- kožna reakcija z rdečino in luščenjem kože, mehurjastim izpuščajem na ustnicah, očeh ali v ustih
- srbeč izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Pogostnost neznana

- okorelost okončin in tresenje rok

Valsartan

Pogostnost neznana

- nenormalna rdeča krvna slika
- nizka koncentracija določene vrste levkocitov in trombocitov
- zvišana koncentracija kalija v krvi
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- bolečine v mišicah
- zelo zmanjšano izločanje urina
- srbenje
- izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Hidroklorotiazid

Zelo pogosti

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti:

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- sladkor v urinu
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- vijolične kožne lise
- bolezni ledvic

Zelo redki

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija, nenormalno razpadanje rdečih krvnih celic bodisi v krvnih žilah ali kje drugje v telesu)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na usticah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana

- šibkost, podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- zadihanost
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IMPRIDA HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Imprida HCT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Imprida HCT ne uporabljajte, če je ovojna poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT

- Zdravilne učinkovine v zdravilu Imprida HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krospovidon, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Imprida HCT in vsebina pakiranja

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete so blede rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VDL" na drugi.

Tablete Imprida HCT so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet, v skupnih pakiranjih z 280 tabletami (vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet ali 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet), in v bolnišničnih pakiranjih, ki vsebujejo 56, 98 ali 280 tablet v pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Imprida HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imprida HCT
3. Kako jemati zdravilo Imprida HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imprida HCT
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IMPRIDA HCT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Imprida HCT vsebujejo tri učinkovine: amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Vse tri pomagajo obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino snovi z imenom "tiazidni diuretiki". Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Kot posledica vseh treh mehanizmov se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Imprida HCT uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid in bi jim ustrezalo jemanje ene same tablete, ki vsebuje vse tri zdravilne učinkovine.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Ne jemljite zdravila Imprida HCT

- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Imprida HCT se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost);
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na amlodipin, valsartan, hidroklorotiazid, zdravila sulfonamidne vrste (zdravila za zdravljenje okužb v prsnem košu in okužb sečil) ali katerikoli sestavino zdravila Imprida HCT (glejte poglavje 6 "Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT"); Če domnevate, da bi lahko bili alergični, ne vzemite zdravila Imprida HCT in se posvetujte z zdravnikom;
- če imate bolezen jeter, poškodbe manjših žolčnih izvodil v jetrih (biliarno cirozo), kar povzroča zastoj žolča v jetrih (holestazo);
- če imate **hude** težave z ledvicami ali se zdravite z dializo;

- če ne morete izločati urina (anurija);
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju;
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline).

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Imprida HCT, temveč povejte zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Imprida HCT

- če imate v krvi nizke ravni kalija ali magnezija (s simptomi, kot so šibkost mišic, mišični krči in nepravilen srčni ritem, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi nizke ravni natrija (s simptomi, kot so utrujenost, zmedenost, trzanje mišic in napadi krčev, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi visoko raven kalcija (s simptomi, kot so slabost, bruhanje, zapeka, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic, ali brez teh simptomov);
- če jemljete zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi; med njimi so kalijevi nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Verjetno bodo potrebne redne kontrolne meritve količine kalija v vaši krvi.
- če imate težave z ledvicami, če so vam presadili ledvico ali so vam povedali, da imate zoženje ledvičnih arterij;
- če imate težave z jetri;
- če imate ali ste imeli kdaj prej srčno popuščanje ali koronarno bolezen, zlasti če jemljete najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg);
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo);
- če imate aldosteronizem, to je bolezen, pri kateri nadledvični žlezi tvorita preveč hormona aldosterona. Če imate to bolezen, uporaba zdravila Imprida HCT za vas ni priporočena;
- če imate bolezen, ki se imenuje sistemski eritematozni lupus (ki ga kratko imenujemo tudi "lupus" ali s kratico "SLE");
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate visoke ravni holesterola ali trigliceridov v krvi;
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr izpuščaj;
- če ste že imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali na diuretičke (skupino zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode"), zlasti če imate astmo ali alergije;
- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska);
- če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do omotičnosti in/ali izgube zavesti, čimprej obvestite zdravnika;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do enega tedna jemanja zdravila Imprida HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.

Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena.

Zdravilo Imprida HCT in starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Imprida HCT v enakih odmerkih kot drugi odrasli in na povsem enak način, kot so prej jemali tri učinkovine amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Starejšim bolnikom, zlasti tistim, ki uporabljajo najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), je treba redno meriti krvni tlak.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmere ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To je še posebej pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Sočasno ne jemljite:

- litija (zdravila, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- zdravil ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin.

Previdnost je potrebna pri uporabi:

- alkohola, uspavalnih tablet in anestetikov (zdravil, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege);
- amantadina (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- antiholinergičnih zdravil (zdravil za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji);
- antikonvulzivnih zdravil in stabilizatorjev razpoloženja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije in bipolarni motnji razpoloženja (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, fosfenitoina, primidona);
- holestiramina,olestipola ali drugih izmenjevalnih smol (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- ciklosporina (zdravila, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu);
- citotoksičnih zdravil (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosfamid;
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- jodiranih kontrastnih sredstev (sredstev, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini);
- zdravil za zdravljenje protina, na primer alopurinola;
- zdravil, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid);
- zdravil, ki lahko sprožijo "torsades de pointes" (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, amfotericin ali penicilin G;
- zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kot sta adrenalin ali noradrenalin;
- zdravil za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje razjed in vnetja požiralnika (karbenoksolona);

- zdravil za lajšanje bolečin in vnetja, posebno nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2);
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami);
- nitroglicerina in drugih nitratov ter učinkovin, ki jih imenujemo "vazodilatatorji";
- drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, vključno z metildopo;
- rifampicina (ki ga uporabljamo za zdravljenje npr. tuberkuloze);
- šentjanževke;
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- vitamina D in kalcijevih soli.

Pred uživanjem alkohola se posvetujte s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete omotični ali izgubite zavest.

Jemanje zdravila Imprida HCT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Ljudje, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, ne smejo uživati grenivk in grenivkega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije zdravilne učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Imprida HCT pri zniževanju krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Imprida HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Imprida HCT. Jemanje zdravila Imprida HCT v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kot zaradi številnih drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zaradi tega zdravila postanete omotični. Če pride do tega simptoma, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Pri jemanju zdravila Imprida HCT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Imprida HCT je **ena tableta** na dan.

- Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.
- Tablete pogoltnite cele, zaužijte jih s kozarcem vode.
- Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Imprida HCT ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imprida HCT, kot bi smeli

Če ste nehote vzeli preveč tablet zdravila Imprida HCT, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imprida HCT

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, takoj ko se spomnite in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, enostavno vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. **Ne vzemite** dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Imprida HCT

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Imprida HCT lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Redno jemljite to zdravilo, tudi če se počutite dobro

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Imprida HCT neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti neželeni učinki se lahko pojavljajo z določenimi pogostnostmi, ki so opredeljene takole:

zelo pogosti:	pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov;
pogosti:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov;
občasni:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov;
redki:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov;
zelo redki:	pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov;
neznana:	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Takoj morate k zdravniku, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

pogosti

- omotičnost
- nizek krvni tlak (občutek slabosti, omotica, nenadna izguba zavesti)

občasni

- zelo zmanjšano izločanje urina (zmanjšano delovanje ledvic)

redki

- spontana krvavitev
- nepravilen srčni utrip
- bolezen jeter

zelo redki

- alergijska reakcija s simptomi, kot sta izpuščaj ali srbenje
- angioedem: otekanje obraza, ustnic ali jezika, težave z dihanjem
- stiskajoča bolečina/stiskanje v prsih, ki se stopnjuje oziroma ne popusti
- oslabelost, podplutbe, zvišana telesna temperatura in pogoste okužbe
- okorelost

Drugi možni neželeni učinki zdravila Imprida HCT:

Pogosti

- bolečine v trebuhu po obroku
- utrujenost
- otekanje
- nizka raven kalija v krvi
- glavobol
- pogosto uriniranje

Občasni

- hitro bitje srca
- vrtoglavost
- motnje vida
- nelagodje v želodcu
- bolečina v prsih
- zvišana raven dušika iz sečne kisline, kreatinina in sečne kisline v krvi
- visoka raven kalcija, maščob ali natrija v krvi
- znižanje ravni kalija v krvi
- zadah
- driska
- suha usta
- slabost
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- povečanje telesne mase
- izguba apetita
- motnje okušanja
- bolečine v hrbtu
- otekanje sklepov
- mišični krči/šibkost/bolečina
- bolečina v okončinah
- nezmožnost normalnega stanja ali hoje
- oslabelost
- motnje koordinacije
- omotičnost pri vstajanju ali po telesnem naporu
- pomanjkanje energije
- motnje spanja
- mravljinčenje ali odrevenelost
- nevropatija

- zaspanost
- nenadna začasna izguba zavesti
- nizek krvni tlak pri vstajanju
- impotenca
- kašelj
- zadihanost
- draženje grla/žrela
- čezmerno znojenje
- srbenje
- otekanje, rdečina in bolečina v poteku vene
- rdečina kože
- tresenje

Pogostnost neznana

- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, zvišana raven kalija v krvi, nizko število rdečih krvnih celic

Neželeni učinki, ki so jih opisovali pri uporabi amlodipina, valsartana ali hidroklorotiazida posamezno, niso pa jih opažali pri uporabi zdravila Imprida HCT oziroma ne z večjo pogostnostjo:

Amlodipin

Pogosti

- palpitacije
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- zaspanost
- navali vročine

Občasni

- zvonjenje v ušesih
- spremenjen ritem in narava odvajanja blata
- bolečina
- zmanjšana telesna masa
- bolečine v sklepih
- tresenje
- nihanje razpoloženja
- težave pri uriniranju
- pogosto uriniranje ponoči
- povečanje dojk pri moških
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- izbruh kožnih sprememb
- vijolične lise na koži
- izpuščaj
- sprememba barve kože

Zelo redki

- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov
- nepravilen srčni utrip
- srčni napad (infarkt)
- vnetje želodčne sluznice ali trebušne slinavke, čezmerna rast dlesni, nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- bolezen jeter, ki jo lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- visoka raven sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic
- kožna reakcija z rdečino in luščenjem kože, mehurjastim izpuščajem na ustnicah, očeh ali v ustih
- srbeč izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Pogostnost neznana

- okorelost okončin in tresenje rok

Valsartan

Pogostnost neznana

- nenormalna rdeča krvna slika
- nizka koncentracija določene vrste levkocitov in trombocitov
- zvišana koncentracija kalija v krvi
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- bolečine v mišicah
- zelo zmanjšano izločanje urina
- srbenje
- izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Hidroklorotiazid

Zelo pogosti

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti:

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- sladkor v urinu
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- vijolične kožne lise
- bolezni ledvic

Zelo redki

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija, nenormalno razpadanje rdečih krvnih celic bodisi v krvnih žilah ali kje drugje v telesu)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na usticah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana

- šibkost, podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- zadihanost
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IMPRIDA HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Imprida HCT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Imprida HCT ne uporabljajte, če je ovojna poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT

- Zdravilne učinkovine v zdravilu Imprida HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krospovidon, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Imprida HCT in vsebina pakiranja

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VEL" na drugi.

Tablete Imprida HCT so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet, v skupnih pakiranjih z 280 tabletami (vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet ali 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet), in v bolnišničnih pakiranjih, ki vsebujejo 56, 98 ali 280 tablet v pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Imprida HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imprida HCT
3. Kako jemati zdravilo Imprida HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imprida HCT
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IMPRIDA HCT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Imprida HCT vsebujejo tri učinkovine: amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Vse tri pomagajo obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino snovi z imenom "tiazidni diuretiki". Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Kot posledica vseh treh mehanizmov se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Imprida HCT uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid in bi jim ustrezalo jemanje ene same tablete, ki vsebuje vse tri zdravilne učinkovine.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Ne jemljite zdravila Imprida HCT

- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Imprida HCT se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost);
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na amlodipin, valsartan, hidroklorotiazid, zdravila sulfonamidne vrste (zdravila za zdravljenje okužb v prsnem košu in okužb sečil) ali katerikoli sestavino zdravila Imprida HCT (glejte poglavje 6 "Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT"); Če domnevate, da bi lahko bili alergični, ne vzemite zdravila Imprida HCT in se posvetujte z zdravnikom;
- če imate bolezen jeter, poškodbe manjših žolčnih izvodil v jetrih (biliarno cirozo), kar povzroča zastoj žolča v jetrih (holestazo);
- če imate **hude** težave z ledvicami ali se zdravite z dializo;

- če ne morete izločati urina (anurija);
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju;
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline).

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Imprida HCT, temveč povejte zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Imprida HCT

- če imate v krvi nizke ravni kalija ali magnezija (s simptomi, kot so šibkost mišic, mišični krči in nepravilen srčni ritem, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi nizke ravni natrija (s simptomi, kot so utrujenost, zmedenost, trzanje mišic in napadi krčev, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi visoko raven kalcija (s simptomi, kot so slabost, bruhanje, zapeka, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic, ali brez teh simptomov);
- če jemljete zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi; med njimi so kalijevi nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Verjetno bodo potrebne redne kontrolne meritve količine kalija v vaši krvi.
- če imate težave z ledvicami, če so vam presadili ledvico ali so vam povedali, da imate zoženje ledvičnih arterij;
- če imate težave z jetri;
- če imate ali ste imeli kdaj prej srčno popuščanje ali koronarno bolezen, zlasti če jemljete najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg);
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo);
- če imate aldosteronizem, to je bolezen, pri kateri nadledvični žlezi tvorita preveč hormona aldosterona. Če imate to bolezen, uporaba zdravila Imprida HCT za vas ni priporočena;
- če imate bolezen, ki se imenuje sistemski eritematozni lupus (ki ga kratko imenujemo tudi "lupus" ali s kratico "SLE");
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate visoke ravni holesterola ali trigliceridov v krvi;
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr izpuščaj;
- če ste že imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali na diuretike (skupino zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode"), zlasti če imate astmo ali alergije;
- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska);
- če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do omotičnosti in/ali izgube zavesti, čimprej obvestite zdravnika;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do enega tedna jemanja zdravila Imprida HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.

Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena.

Zdravilo Imprida HCT in starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Imprida HCT v enakih odmerkih kot drugi odrasli in na povsem enak način, kot so prej jemali tri učinkovine amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Starejšim bolnikom, zlasti tistim, ki uporabljajo najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), je treba redno meriti krvni tlak.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To je še posebej pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Sočasno ne jemljite:

- litija (zdravila, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- zdravil ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin.

Previdnost je potrebna pri uporabi:

- alkohola, uspavalnih tablet in anestetikov (zdravil, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege);
- amantadina (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- antiholinergičnih zdravil (zdravil za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji);
- antikonvulzivnih zdravil in stabilizatorjev razpoloženja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije in bipolarni motnji razpoloženja (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, fosfenitoina, primidona);
- holestiramina, holestipola ali drugih izmenjevalnih smol (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- ciklosporina (zdravila, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu);
- citotoksičnih zdravil (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosfamid;
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- jodiranih kontrastnih sredstev (sredstev, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini);
- zdravil za zdravljenje protina, na primer alopurinola;
- zdravil, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid);
- zdravil, ki lahko sprožijo "torsades de pointes" (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, amfotericin ali penicilin G;
- zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kot sta adrenalin ali noradrenalin;

- zdravil za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje razjed in vnetja požiralnika (karbenoksolona);
- zdravil za lajšanje bolečin in vnetja, posebno nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2);
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami);
- nitroglicerina in drugih nitratov ter učinkovin, ki jih imenujemo "vazodilatatorji";
- drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, vključno z metildopo;
- rifampicina (ki ga uporabljamo za zdravljenje npr. tuberkuloze);
- šentjanževke;
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- vitamina D in kalcijevih soli.

Pred uživanjem alkohola se posvetujte s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete omotični ali izgubite zavest.

Jemanje zdravila Imprida HCT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Ljudje, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, ne smejo uživati grenivk in grenivkinega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije zdravilne učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Imprida HCT pri zniževanju krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Imprida HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Imprida HCT. Jemanje zdravila Imprida HCT v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kot zaradi številnih drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zaradi tega zdravila postanete omotični. Če pride do tega simptoma, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Pri jemanju zdravila Imprida HCT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Imprida HCT je **ena tableta** na dan.

- Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.
- Tablete pogoltnite cele, zaužijte jih s kozarcem vode.
- Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Imprida HCT ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imprida HCT, kot bi smeli

Če ste nehoti vzeli preveč tablet zdravila Imprida HCT, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imprida HCT

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, takoj ko se spomnite in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, enostavno vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. **Ne vzemite** dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Imprida HCT

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Imprida HCT lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Redno jemljite to zdravilo, tudi če se počutite dobro

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Imprida HCT neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti neželeni učinki se lahko pojavljajo z določenimi pogostnostmi, ki so opredeljene takole:

zelo pogosti:	pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov;
pogosti:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov;
občasni:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 1000 bolnikov;
redki:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 10.000 bolnikov;
zelo redki:	pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov;
neznana:	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Takoj morate k zdravniku, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

pogosti

- omotičnost
- nizek krvni tlak (občutek slabosti, omotica, nenadna izguba zavesti)

občasni

- zelo zmanjšano izločanje urina (zmanjšano delovanje ledvic)

redki

- spontana krvavitev
- nepravilen srčni utrip
- bolezen jeter

zelo redki

- alergijska reakcija s simptomi, kot sta izpuščaj ali srbenje
- angioedem: otekanje obraza, ustnic ali jezika, težave z dihanjem
- stiskajoča bolečina/stiskanje v prsih, ki se stopnjuje oziroma ne popusti
- oslabelost, podplutbe, zvišana telesna temperatura in pogoste okužbe
- okorelost

Drugi možni neželeni učinki zdravila Imprida HCT:

Pogosti

- bolečine v trebuhu po obroku
- utrujenost
- otekanje
- nizka raven kalija v krvi
- glavobol
- pogosto uriniranje

Občasni

- hitro bitje srca
- vrtoglavost
- motnje vida
- nelagodje v želodcu
- bolečina v prsih
- zvišana raven dušika iz sečne kisline, kreatinina in sečne kisline v krvi
- visoka raven kalcija, maščob ali natrija v krvi
- znižanje ravni kalija v krvi
- zadah
- driska
- suha usta
- slabost
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- povečanje telesne mase
- izguba apetita
- motnje okušanja
- bolečine v hrbtu
- otekanje sklepov
- mišični krči/šibkost/bolečina
- bolečina v okončinah
- nezmožnost normalnega stanja ali hoje
- oslabelost
- motnje koordinacije
- omotičnost pri vstajanju ali po telesnem naporu
- pomanjkanje energije
- motnje spanja
- mravljinčenje ali odrevenelost
- nevropatija

- zaspanost
- nenadna začasna izguba zavesti
- nizek krvni tlak pri vstajanju
- impotenca
- kašelj
- zadihanost
- draženje grla/žrela
- čezmerno znojenje
- srbenje
- otekanje, rdečina in bolečina v poteku vene
- rdečina kože
- tresenje

Pogostnost neznana

- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, zvišana raven kalija v krvi, nizko število rdečih krvnih celic

Neželeni učinki, ki so jih opisovali pri uporabi amlodipina, valsartana ali hidroklorotiazida posamezno, niso pa jih opažali pri uporabi zdravila Imprida HCT oziroma ne z večjo pogostnostjo:

Amlodipin

Pogosti

- palpitacije
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- zaspanost
- navali vročine

Občasni

- zvonjenje v ušesih
- spremenjen ritem in narava odvajanja blata
- bolečina
- zmanjšana telesna masa
- bolečine v sklepih
- tresenje
- nihanje razpoloženja
- težave pri uriniranju
- pogosto uriniranje ponoči
- povečanje dojk pri moških
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- izbruh kožnih sprememb
- vijolične lise na koži
- izpuščaj
- sprememba barve kože

Zelo redki

- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov
- nepravilen srčni utrip
- srčni napad (infarkt)
- vnetje želodčne sluznice ali trebušne slinavke, čezmerna rast dlesni, nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- bolezen jeter, ki jo lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- visoka raven sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic
- kožna reakcija z rdečino in luščenjem kože, mehurjastim izpuščajem na ustnicah, očeh ali v ustih
- srbeč izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Pogostnost neznana

- okorelost okončin in tresenje rok

Valsartan

Pogostnost neznana

- nenormalna rdeča krvna slika
- nizka koncentracija določene vrste levkocitov in trombocitov
- zvišana koncentracija kalija v krvi
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- bolečine v mišicah
- zelo zmanjšano izločanje urina
- srbenje
- izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Hidroklorotiazid

Zelo pogosti

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti:

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- sladkor v urinu
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- vijolične kožne lise
- bolezni ledvic

Zelo redki

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija, nenormalno razpadanje rdečih krvnih celic bodisi v krvnih žilah ali kje drugje v telesu)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na usticah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana

- šibkost, podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- zadihanost
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IMPRIDA HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Imprida HCT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Imprida HCT ne uporabljajte, če je ovojna poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT

- Zdravilne učinkovine v zdravilu Imprida HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krospovidon, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 4000, smukec, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Imprida HCT in vsebina pakiranja

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rjavo rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VHL" na drugi.

Tablete Imprida HCT so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet, v skupnih pakiranjih z 280 tabletami (vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet ali 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet), in v bolnišničnih pakiranjih, ki vsebujejo 56, 98 ali 280 tablet v pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Imprida HCT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imprida HCT
3. Kako jemati zdravilo Imprida HCT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imprida HCT
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO IMPRIDA HCT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Tablete Imprida HCT vsebujejo tri učinkovine: amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Vse tri pomagajo obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino snovi z imenom "tiazidni diuretiki". Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Kot posledica vseh treh mehanizmov se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Imprida HCT uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, ki že jemljejo amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid in bi jim ustrezalo jemanje ene same tablete, ki vsebuje vse tri zdravilne učinkovine.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Ne jemljite zdravila Imprida HCT

- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Imprida HCT se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti - glejte poglavje Nosečnost);
- če ste **alergični** (preobčutljivi) na amlodipin, valsartan, hidroklorotiazid, zdravila sulfonamidne vrste (zdravila za zdravljenje okužb v prsnem košu in okužb sečil) ali katerikoli sestavino zdravila Imprida HCT (glejte poglavje 6 "Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT"); Če domnevate, da bi lahko bili alergični, ne vzemite zdravila Imprida HCT in se posvetujte z zdravnikom;
- če imate bolezen jeter, poškodbe manjših žolčnih izvodil v jetrih (biliarno cirozo), kar povzroča zastoj žolča v jetrih (holestazo);
- če imate **hude** težave z ledvicami ali se zdravite z dializo;

- če ne morete izločati urina (anurija);
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi prenizki kljub zdravljenju;
- če je vaša raven kalcija v krvi previsoka kljub zdravljenju;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline).

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Imprida HCT, temveč povejte zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Imprida HCT

- če imate v krvi nizke ravni kalija ali magnezija (s simptomi, kot so šibkost mišic, mišični krči in nepravilen srčni ritem, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi nizke ravni natrija (s simptomi, kot so utrujenost, zmedenost, trzanje mišic in napadi krčev, ali brez teh simptomov);
- če imate v krvi visoko raven kalcija (s simptomi, kot so slabost, bruhanje, zapeka, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic, ali brez teh simptomov);
- če jemljete zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi; med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin. Verjetno bodo potrebne redne kontrolne meritve količine kalija v vaši krvi.
- če imate težave z ledvicami, če so vam presadili ledvico ali so vam povedali, da imate zoženje ledvičnih arterij;
- če imate težave z jetri;
- če imate ali ste imeli kdaj prej srčno popuščanje ali koronarno bolezen, zlasti če jemljete najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg);
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo);
- če imate aldosteronizem, to je bolezen, pri kateri nadledvični žlezi tvorita preveč hormona aldosterona. Če imate to bolezen, uporaba zdravila Imprida HCT za vas ni priporočena;
- če imate bolezen, ki se imenuje sistemski eritematozni lupus (ki ga kratko imenujemo tudi "lupus" ali s kratico "SLE");
- če imate sladkorno bolezen (visoko raven sladkorja v krvi);
- če imate visoke ravni holesterola ali trigliceridov v krvi;
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr izpuščaj;
- če ste že imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila za uravnavanje visokega krvnega tlaka ali na diuretičke (skupino zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode"), zlasti če imate astmo ali alergije;
- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska);
- če med zdravljenjem z zdravilom Imprida HCT pride do omotičnosti in/ali izgube zavesti, čimprej obvestite zdravnika;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do enega tedna jemanja zdravila Imprida HCT. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida.

Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Imprida HCT ni priporočena.

Zdravilo Imprida HCT in starejši ljudje (stari 65 let in več)

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Imprida HCT v enakih odmerkih kot drugi odrasli in na povsem enak način, kot so prej jemali tri učinkovine amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid. Starejšim bolnikom, zlasti tistim, ki uporabljajo najvišji odmerek zdravila Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), je treba redno meriti krvni tlak.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerke ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To je še posebej pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

Sočasno ne jemljite:

- litija (zdravila, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- zdravil ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so kalijeve nadomestki ali soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin.

Previdnost je potrebna pri uporabi:

- alkohola, uspavalnih tablet in anestetikov (zdravil, ki omogočajo bolnikom, da prestopijo operacije in druge posege);
- amantadina (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi);
- antiholinergičnih zdravil (zdravil za zdravljenje različnih motenj, kot so želodčne in črevesne kolike, krči sečnega mehurja, astma, potovalna bolezen, mišični krči, Parkinsonova bolezen in kot dodatek pri anesteziji);
- antikonvulzivnih zdravil in stabilizatorjev razpoloženja, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije in bipolarni motnji razpoloženja (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, fosfenitoina, primidona);
- holestiramina,olestipola ali drugih izmenjevalnih smol (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- ciklosporina (zdravila, ki ga uporabljamo pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu);
- citotoksičnih zdravil (za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosfamid;
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- jodiranih kontrastnih sredstev (sredstev, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah);
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralnih zdravil, kot je metformin, ali insulini);
- zdravil za zdravljenje protina, na primer alopurinola;
- zdravil, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid);
- zdravil, ki lahko sprožijo "torsades de pointes" (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki;
- zdravil, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, amfotericin ali penicilin G;
- zdravil za zvišanje krvnega tlaka, kot sta adrenalin ali noradrenalin;
- zdravil za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);

- zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje razjed in vnetja požiralnika (karbenoksolona);
- zdravil za lajšanje bolečin in vnetja, posebno nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2);
- mišičnih relaksantov (zdravil za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami);
- nitroglicerina in drugih nitrátov ter učinkovin, ki jih imenujemo "vazodilatatorji";
- drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, vključno z metildopo;
- rifampicina (ki ga uporabljamo za zdravljenje npr. tuberkuloze);
- šentjanževke;
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- vitamina D in kalcijevih soli.

Pred uživanjem alkohola se posvetujte s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete omotični ali izgubite zavest.

Jemanje zdravila Imprida HCT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Ljudje, ki jemljejo zdravilo Imprida HCT, ne smejo uživati grenivk in grenivkinega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzroči zvišanje koncentracije zdravilne učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Imprida HCT pri zniževanju krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Imprida HCT še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite, da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Imprida HCT. Jemanje zdravila Imprida HCT v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Imprida HCT ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kot zaradi številnih drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zaradi tega zdravila postanete omotični. Če pride do tega simptoma, ne vozite in ne uporabljajte orodja ali strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO IMPRIDA HCT

Pri jemanju zdravila Imprida HCT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Imprida HCT je **ena tableta** na dan.

- Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času, najbolje zjutraj.
- Tablete pogoltnite cele, zaužijte jih s kozarcem vode.
- Zdravilo Imprida HCT lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Imprida HCT ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imprida HCT, kot bi smeli

Če ste nehote vzeli preveč tablet zdravila Imprida HCT, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imprida HCT

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite, takoj ko se spomnite in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, enostavno vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. **Ne vzemite** dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Imprida HCT

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Imprida HCT lahko povzroči poslabšanje vaše bolezni. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Redno jemljite to zdravilo, tudi če se počutite dobro

Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo težav povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Imprida HCT neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Ti neželeni učinki se lahko pojavljajo z določenimi pogostnostmi, ki so opredeljene takole:

zelo pogosti:	pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov;
pogosti:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov;
občasni:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1000 bolnikov;
redki:	pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov;
zelo redki:	pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov;
neznana:	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Takoj morate k zdravniku, če pride do katerega od naslednjih simptomov:

pogosti

- omotičnost
- nizek krvni tlak (občutek slabosti, omotica, nenadna izguba zavesti)

občasni

- zelo zmanjšano izločanje urina (zmanjšano delovanje ledvic)

redki

- spontana krvavitev
- nepravilen srčni utrip
- bolezen jeter

zelo redki

- alergijska reakcija s simptomi, kot sta izpuščaj ali srbenje
- angioedem: otekanje obraza, ustnic ali jezika, težave z dihanjem
- stiskajoča bolečina/stiskanje v prsih, ki se stopnjuje oziroma ne popusti
- oslabelost, podplutbe, zvišana telesna temperatura in pogoste okužbe
- okorelost

Drugi možni neželeni učinki zdravila Imprida HCT:

Pogosti

- bolečine v trebuhu po obroku
- utrujenost
- otekanje
- nizka raven kalija v krvi
- glavobol
- pogosto uriniranje

Občasni

- hitro bitje srca
- vrtoglavost
- motnje vida
- nelagodje v želodcu
- bolečina v prsih
- zvišana raven dušika iz sečne kisline, kreatinina in sečne kisline v krvi
- visoka raven kalcija, maščob ali natrija v krvi
- znižanje ravni kalija v krvi
- zadah
- driska
- suha usta
- slabost
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- povečanje telesne mase
- izguba apetita
- motnje okušanja
- bolečine v hrbtu
- otekanje sklepov
- mišični krči/šibkost/bolečina
- bolečina v okončinah
- nezmožnost normalnega stanja ali hoje
- oslabelost
- motnje koordinacije
- omotičnost pri vstajanju ali po telesnem naporu
- pomanjkanje energije
- motnje spanja
- mravljinčenje ali odrevenelost
- nevropatija

- zaspanost
- nenadna začasna izguba zavesti
- nizek krvni tlak pri vstajanju
- impotenca
- kašelj
- zadihanost
- draženje grla/žrela
- čezmerno znojenje
- srbenje
- otekanje, rdečina in bolečina v poteku vene
- rdečina kože
- tresenje

Pogostnost neznana

- spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, zvišana raven kalija v krvi, nizko število rdečih krvnih celic

Neželeni učinki, ki so jih opisovali pri uporabi amlodipina, valsartana ali hidroklorotiazida posamezno, niso pa jih opažali pri uporabi zdravila Imprida HCT oziroma ne z večjo pogostnostjo:

Amlodipin

Pogosti

- palpitacije
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- zaspanost
- navali vročine

Občasni

- zvonjenje v ušesih
- spremenjen ritem in narava odvajanja blata
- bolečina
- zmanjšana telesna masa
- bolečine v sklepih
- tresenje
- nihanje razpoloženja
- težave pri uriniranju
- pogosto uriniranje ponoči
- povečanje dojk pri moških
- izcedek iz nosu
- izpadanje las
- izbruh kožnih sprememb
- vijolične lise na koži
- izpuščaj
- sprememba barve kože

Zelo redki

- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov
- nepravilen srčni utrip
- srčni napad (infarkt)
- vnetje želodčne sluznice ali trebušne slinavke, čezmerna rast dlesni, nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- bolezen jeter, ki jo lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- visoka raven sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic
- kožna reakcija z rdečino in luščenjem kože, mehurjastim izpuščajem na ustnicah, očeh ali v ustih
- srbeč izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Pogostnost neznana

- okorelost okončin in tresenje rok

Valsartan

Pogostnost neznana

- nenormalna rdeča krvna slika
- nizka koncentracija določene vrste levkocitov in trombocitov
- zvišana koncentracija kalija v krvi
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije
- alergijska reakcija z otekanjem globlje v koži in z oteženim dihanjem
- bolečine v mišicah
- zelo zmanjšano izločanje urina
- srbenje
- izpuščaj
- vnetje krvnih žil

Hidroklorotiazid

Zelo pogosti

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti:

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- sladkor v urinu
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči ali temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- vijolične kožne lise
- bolezni ledvic

Zelo redki

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija, nenormalno razpadanje rdečih krvnih celic bodisi v krvnih žilah ali kje drugje v telesu)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na usticah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana

- šibkost, podplutbe in pogoste okužbe (aplastična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- zadihanost
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zvišana telesna temperatura (pireksija)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA IMPRIDA HCT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Imprida HCT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Imprida HCT ne uporabljajte, če je ovojna poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Imprida HCT

- Zdravilne učinkovine v zdravilu Imprida HCT so amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata), valsartan in hidroklorotiazid.
- Imprida HCT 10 mg/320 g/25 mg filmsko obložene tablete: Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krospovidon, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 4000, smukec, rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Imprida HCT in vsebina pakiranja

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete so rjavo rumene ovalne tablete z oznako "NVR" na eni strani in "VFL" na drugi.

Tablete Imprida HCT so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet, v skupnih pakiranjih z 280 tabletami (vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 70 tablet ali 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 14 tablet), in v bolnišničnih pakiranjih, ki vsebujejo 56, 98 ali 280 tablet v pretisnih omotih za enkratni odmerek. Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet