

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Weißer, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VCL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imprida HCT beträgt eine Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

Vor der Umstellung auf Imprida HCT sollten die Patienten durch eine stabile Dosis der Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, kontrolliert sein. Die Dosierung von Imprida HCT sollte der Dosierung der Einzelbestandteile der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Die höchste empfohlene Dosis von Imprida HCT beträgt 10 mg/320 mg/25 mg.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Imprida HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.3) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Wegen des Valsartananteils ist Imprida HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Imprida HCT ist deshalb für diese Patientengruppe nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, insbesondere mit der höchsten Dosierung. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie keinen relevanten Nutzen für Imprida HCT bei Kindern und Jugendlichen (Patienten unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Imprida HCT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind ungeteilt, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit etwas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer unkomplizierter Hypertonie wurde eine übermäßige Blutdrucksenkung, einschließlich orthostatischer Hypotonie, bei 1,7 % der mit der Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % unter Valsartan/Hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % unter Amlodipin/Valsartan (10 mg/320 mg) und 0,2 % unter Hydrochlorothiazid/Amlodipin (25 mg/10 mg).

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel, wie z.B. unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Imprida HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Imprida HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Imprida HCT eine übermäßige Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Elektrolytveränderungen im Serum

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

In der kontrollierten Studie mit Imprida HCT hoben sich die entgegengesetzten Wirkungen von Valsartan 320 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg auf den Serum-Kalium-Spiegel bei vielen Patienten annähernd auf. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt überwiegen. In geeigneten Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen, um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliums, sollte in angemessenen Abständen vor allem bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, wie Nierenfunktionsstörungen, Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolytstörungen in der Vorgeschichte, durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu entdecken.

Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid

Die Behandlung mit Imprida HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Imprida HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Imprida HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Imprida HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegel empfohlen. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist keine Dosisanpassung von Imprida HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Es sind keine Daten zur Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelnierne verfügbar.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Imprida HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden, wohingegen Amlodipin in der Leber umfassend metabolisiert wird. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosierung von Valsartan 80 mg. Imprida HCT ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödem verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatoren, ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist. Deshalb wird Imprida HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Imprida HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert. Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Imprida HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Imprida HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Imprida HCT eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Imprida HCT wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Deshalb sind in diesem Abschnitt nur bekannte Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen aufgeführt.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Imprida HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe mit ACE-Hemmern und Thiaziden, wie Hydrochlorothiazid, berichtet. Obwohl keine Erfahrungen über eine gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Imprida HCT Einzel- komponente	Bekannte Wechsel- wirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (Antikonvulsiva, z. B. [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johanniskraut])	Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Simvastatin</i>	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	<i>Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs</i>	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Imprida HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Valsartan	<i>Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)</i>	Die Ergebnisse einer <i>In-Vitro</i> -Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	<i>Alkohol, Barbiturate oder Narkotika</i>	Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	<i>Amantadin</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	<i>Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität</i>	Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	<i>Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)</i>	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	- <i>Metformin</i>	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Beta-Blocker und Diazoxid</i>	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	<i>Ciclosporin</i>	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	<i>Zytotoxische Substanzen</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	<i>Digitalis-Glykoside</i>	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
<i>Ionenaustauscherharze</i>	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verordnet werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
<i>Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können</i>	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die <i>Torsades des Pointes</i> auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
<i>Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)</i>	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
<i>Methyldopa</i>	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
<i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)</i>	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

<i>Andere Antihypertensiva</i>	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
<i>Catecholamine</i> (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
<i>Vitamin D und Kalziumsalze</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Keine Wechselwirkung

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan	<i>Andere</i> (Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipine, Glibenclamid)	Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Einige dieser Substanzen könnten mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Imprida HCT in Wechselwirkung treten (siehe Wechselwirkungen in Zusammenhang mit HCT).
Amlodipin	<i>Andere</i>	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf das Auftreten einer Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Imprida HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Imprida HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Imprida HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Imprida HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien mit Imprida HCT zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil von Imprida HCT beruht auf klinischen Studien mit Imprida HCT und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Komponenten Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid.

Informationen zu Imprida HCT

Die Sicherheit von Imprida HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende unerwünschte Ereignisse auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Imprida HCT in dieser aktiv-kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7 %).

In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Die mit der Wirkstoffkombination von Imprida HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Die folgenden, nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführten unerwünschten Ereignisse betreffen Imprida HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA- Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkdepression	--	--	--	Sehr selten
	Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrit	--	--	Nicht bekannt	--
	Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
	Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura		Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
	Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
	Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
	Hyponatriämi	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	--	--	Selten
	Schlaflosigkeit/ Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	

Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
	Schwindel bei Lagewechsel, Belastungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
	Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
	Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Augenerkrankungen	Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen	Palpitationen	--	Häufig	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--
Gefäßerkrankungen	Flush	--	Häufig	--	--
	Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
	Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
	Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
	Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
	Verstopfung	--	--	--	Selten
	Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzymwerte, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Serum	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--	--
	Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Kutane Lupuserythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes	--	--	--	Sehr selten
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
	Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Photosensibilitätsreaktion*	--	--	--	Selten
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
	Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
	Nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse	--	--	--	Sehr selten

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
	Miktionsstörungen		Gelegentlich		
	Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
	Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
	Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
	Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
	Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen	Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
	Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
	Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
	Glukosurie				Selten
	Serumkalium vermindert	Gelegentlich	--	--	--
	Serumkalium erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Imprida HCT liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Unter Amlodipin wurde eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Behandlung

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Imprida HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Amlodipin

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.

Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.

Valsartan

Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.

Hydrochlorothiazid

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin) und Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Imprida HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Imprida HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.

In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Imprida HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Imprida HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Imprida HCT behandelten Patienten erreicht werden (71 % gegenüber 45 bis 54 %; $p < 0,0001$).

In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Imprida HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT₁, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2 bis 4 Wochen erreicht.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Imprida HCT von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit essentieller Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Verabreichung von Imprida HCT an durchschnittlich gesunde Erwachsene werden die Spitzenkonzentrationen von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid innerhalb von 6 bis 8 Stunden, 3 Stunden bzw. 2 Stunden erreicht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid aus Imprida HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Absorption: Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 % und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Metabolismus: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90 %) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ausscheidung: Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7 bis 8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Absorption: Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40 % und den Plasma-Spitzenpiegel (C_{\max}) um ca. 50 %. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im Steady-State etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94 bis 97 %) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Metabolismus: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20 % der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung: Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83 % der Dosis) und den Urin (ca. 13 % der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Stunde und die renale Clearance 0,62 l/Stunde (ungefähr 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Absorption: Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Metabolismus: Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.

Ausscheidung: Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70 % höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30 % der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60 % erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Imprida HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine Vielzahl von präklinischen Sicherheitsstudien mit Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Valsartan/Hydrochlorothiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid (Imprida HCT) an verschiedenen Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Imprida HCT für die klinische Anwendung beim Menschen nachteilig beeinflussen würde.

Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.

Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen den seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Einzelwirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m²-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m²-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Ein Blister enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Faltschachteln mit jeweils 14 Tabletten.

Perforierte PVC/PVDC-Einzeldosis-Blister zur Verwendung in Krankenhäusern:

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Faltschachteln mit jeweils 70 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/001-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Blassgelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VDL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imprida HCT beträgt eine Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

Vor der Umstellung auf Imprida HCT sollten die Patienten durch eine stabile Dosis der Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, kontrolliert sein. Die Dosierung von Imprida HCT sollte der Dosierung der Einzelbestandteile der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Die höchste empfohlene Dosis von Imprida HCT beträgt 10 mg/320 mg/25 mg.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Imprida HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.3) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Wegen des Valsartananteils ist Imprida HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Imprida HCT ist deshalb für diese Patientengruppe nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, insbesondere mit der höchsten Dosierung. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie keinen relevanten Nutzen für Imprida HCT bei Kindern und Jugendlichen (Patienten unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Imprida HCT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind ungeteilt, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit etwas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer unkomplizierter Hypertonie wurde eine übermäßige Blutdrucksenkung, einschließlich orthostatischer Hypotonie, bei 1,7 % der mit der Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % unter Valsartan/Hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % unter Amlodipin/Valsartan (10 mg/320 mg) und 0,2 % unter Hydrochlorothiazid/Amlodipin (25 mg/10 mg).

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel, wie z.B. unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Imprida HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Imprida HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Imprida HCT eine übermäßige Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Elektrolytveränderungen im Serum

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

In der kontrollierten Studie mit Imprida HCT hoben sich die entgegengesetzten Wirkungen von Valsartan 320 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg auf den Serum-Kalium-Spiegel bei vielen Patienten annähernd auf. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt überwiegen. In geeigneten Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen, um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliums, sollte in angemessenen Abständen vor allem bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, wie Nierenfunktionsstörungen, Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolytstörungen in der Vorgeschichte, durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu entdecken.

Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid

Die Behandlung mit Imprida HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Imprida HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Imprida HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Imprida HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegel empfohlen. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist keine Dosisanpassung von Imprida HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Es sind keine Daten zur Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelnierne verfügbar.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Imprida HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden, wohingegen Amlodipin in der Leber umfassend metabolisiert wird. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosierung von Valsartan 80 mg. Imprida HCT ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatoren, ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist. Deshalb wird Imprida HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Imprida HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert. Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Imprida HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Imprida HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Imprida HCT eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Imprida HCT wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Deshalb sind in diesem Abschnitt nur bekannte Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen aufgeführt.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Imprida HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe mit ACE-Hemmern und Thiaziden, wie Hydrochlorothiazid, berichtet. Obwohl keine Erfahrungen über eine gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Imprida HCT Einzel- komponente	Bekannte Wechsel- wirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (Antikonvulsiva, z. B. [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johanniskraut])	Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Simvastatin</i>	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	<i>Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2- Hemmer (COX-2- Hemmer), Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs</i>	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Imprida HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Valsartan	<i>Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)</i>	Die Ergebnisse einer <i>In-Vitro</i> -Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	<i>Alkohol, Barbiturate oder Narkotika</i>	Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	<i>Amantadin</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	<i>Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität</i>	Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	<i>Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)</i>	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	- <i>Metformin</i>	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Beta-Blocker und Diazoxid</i>	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	<i>Ciclosporin</i>	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	<i>Zytotoxische Substanzen</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	<i>Digitalis-Glykoside</i>	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
<i>Ionenaustauscherharze</i>	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verordnet werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
<i>Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können</i>	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die <i>Torsades des Pointes</i> auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
<i>Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)</i>	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
<i>Methyldopa</i>	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
<i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)</i>	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

<i>Andere Antihypertensiva</i>	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
<i>Catecholamine</i> (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
<i>Vitamin D und Kalziumsalze</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Keine Wechselwirkung

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan	<i>Andere</i> (Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipine, Glibenclamid)	Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Einige dieser Substanzen könnten mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Imprida HCT in Wechselwirkung treten (siehe Wechselwirkungen in Zusammenhang mit HCT).
Amlodipin	<i>Andere</i>	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf das Auftreten einer Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Imprida HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Imprida HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Imprida HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Imprida HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien mit Imprida HCT zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil von Imprida HCT beruht auf klinischen Studien mit Imprida HCT und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Komponenten Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid.

Informationen zu Imprida HCT

Die Sicherheit von Imprida HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende unerwünschte Ereignisse auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Imprida HCT in dieser aktiv-kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7 %).

In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Die mit der Wirkstoffkombination von Imprida HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Die folgenden, nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführten unerwünschten Ereignisse betreffen Imprida HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA- Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkdepression	--	--	--	Sehr selten
	Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrit	--	--	Nicht bekannt	--
	Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
	Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura		Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
	Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
	Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
	Hyponatriämi	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	--	--	Selten
	Schlaflosigkeit/ Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	

Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
	Schwindel bei Lagewechsel, Belastungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
	Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
	Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Augenerkrankungen	Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen	Palpitationen	--	Häufig	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--
Gefäßerkrankungen	Flush	--	Häufig	--	--
	Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
	Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
	Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
	Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
	Verstopfung	--	--	--	Selten
	Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzymwerte, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Serum	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--	--
	Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Kutane Lupuserythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes	--	--	--	Sehr selten
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
	Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Photosensibilitätsreaktion*	--	--	--	Selten
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
	Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
	Nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse	--	--	--	Sehr selten

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
	Miktionsstörungen		Gelegentlich		
	Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
	Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
	Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
	Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
	Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen	Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
	Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
	Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
	Glukosurie				Selten
	Serumkalium vermindert	Gelegentlich	--	--	--
	Serumkalium erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Imprida HCT liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Unter Amlodipin wurde eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Behandlung

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Imprida HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Amlodipin

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.

Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.

Valsartan

Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.

Hydrochlorothiazid

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin) und Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Imprida HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Imprida HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.

In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Imprida HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Imprida HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Imprida HCT behandelten Patienten erreicht werden (71 % gegenüber 45 bis 54 %; $p < 0,0001$).

In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Imprida HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT₁, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2 bis 4 Wochen erreicht.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Imprida HCT von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit essentieller Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Verabreichung von Imprida HCT an durchschnittlich gesunde Erwachsene werden die Spitzenkonzentrationen von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid innerhalb von 6 bis 8 Stunden, 3 Stunden bzw. 2 Stunden erreicht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid aus Imprida HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Absorption: Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 % und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Metabolismus: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90 %) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ausscheidung: Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7 bis 8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Absorption: Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40 % und den Plasma-Spitzenpiegel (C_{max}) um ca. 50 %. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im Steady-State etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94 bis 97 %) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Metabolismus: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20 % der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung: Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83 % der Dosis) und den Urin (ca. 13 % der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Stunde und die renale Clearance 0,62 l/Stunde (ungefähr 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Absorption: Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Metabolismus: Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.

Ausscheidung: Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70 % höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30 % der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60 % erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Imprida HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine Vielzahl von präklinischen Sicherheitsstudien mit Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Valsartan/Hydrochlorothiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid (Imprida HCT) an verschiedenen Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Imprida HCT für die klinische Anwendung beim Menschen nachteilig beeinflussen würde.

Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.

Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen den seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Einzelwirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follicelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug

Hypromellose
Macrogol 4000
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Ein Blister enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Faltschachteln mit jeweils 14 Tabletten.

Perforierte PVC/PVDC-Einzeldosis-Blister zur Verwendung in Krankenhäusern:

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Faltschachteln mit jeweils 70 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/013-024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägtem Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VEL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imprida HCT beträgt eine Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

Vor der Umstellung auf Imprida HCT sollten die Patienten durch eine stabile Dosis der Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, kontrolliert sein. Die Dosierung von Imprida HCT sollte der Dosierung der Einzelbestandteile der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Die höchste empfohlene Dosis von Imprida HCT beträgt 10 mg/320 mg/25 mg.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Imprida HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.3) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Wegen des Valsartananteils ist Imprida HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Imprida HCT ist deshalb für diese Patientengruppe nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, insbesondere mit der höchsten Dosierung. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie keinen relevanten Nutzen für Imprida HCT bei Kindern und Jugendlichen (Patienten unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Imprida HCT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind ungeteilt, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit etwas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer unkomplizierter Hypertonie wurde eine übermäßige Blutdrucksenkung, einschließlich orthostatischer Hypotonie, bei 1,7 % der mit der Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % unter Valsartan/Hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % unter Amlodipin/Valsartan (10 mg/320 mg) und 0,2 % unter Hydrochlorothiazid/Amlodipin (25 mg/10 mg).

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel, wie z.B. unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Imprida HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Imprida HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Imprida HCT eine übermäßige Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Elektrolytveränderungen im Serum

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

In der kontrollierten Studie mit Imprida HCT hoben sich die entgegengesetzten Wirkungen von Valsartan 320 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg auf den Serum-Kalium-Spiegel bei vielen Patienten annähernd auf. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt überwiegen. In geeigneten Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen, um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliums, sollte in angemessenen Abständen vor allem bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, wie Nierenfunktionsstörungen, Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolytstörungen in der Vorgeschichte, durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu entdecken.

Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid

Die Behandlung mit Imprida HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Imprida HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Imprida HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Imprida HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegel empfohlen. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist keine Dosisanpassung von Imprida HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Es sind keine Daten zur Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere verfügbar.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Imprida HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden, wohingegen Amlodipin in der Leber umfassend metabolisiert wird. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosierung von Valsartan 80 mg. Imprida HCT ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatoren, ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist. Deshalb wird Imprida HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Imprida HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert. Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Imprida HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Imprida HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Imprida HCT eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Imprida HCT wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Deshalb sind in diesem Abschnitt nur bekannte Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen aufgeführt.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Imprida HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe mit ACE-Hemmern und Thiaziden, wie Hydrochlorothiazid, berichtet. Obwohl keine Erfahrungen über eine gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Imprida HCT Einzel- komponente	Bekannte Wechsel- wirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (Antikonvulsiva, z. B. [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johanniskraut])	Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Simvastatin</i>	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	<i>Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2- Hemmer (COX-2- Hemmer), Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs</i>	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Imprida HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Valsartan	<i>Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)</i>	Die Ergebnisse einer <i>In-Vitro</i> -Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	<i>Alkohol, Barbiturate oder Narkotika</i>	Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	<i>Amantadin</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	<i>Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität</i>	Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	<i>Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)</i>	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	- <i>Metformin</i>	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Beta-Blocker und Diazoxid</i>	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	<i>Ciclosporin</i>	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	<i>Zytotoxische Substanzen</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	<i>Digitalis-Glykoside</i>	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
<i>Ionenaustauscherharze</i>	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verordnet werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
<i>Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können</i>	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die <i>Torsades des Pointes</i> auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
<i>Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)</i>	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
<i>Methyldopa</i>	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
<i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)</i>	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

<i>Andere Antihypertensiva</i>	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
<i>Catecholamine</i> (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
<i>Vitamin D und Kalziumsalze</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Keine Wechselwirkung

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan	<i>Andere</i> (Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipine, Glibenclamid)	Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Einige dieser Substanzen könnten mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Imprida HCT in Wechselwirkung treten (siehe Wechselwirkungen in Zusammenhang mit HCT).
Amlodipin	<i>Andere</i>	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf das Auftreten einer Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Imprida HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Imprida HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Imprida HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Imprida HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien mit Imprida HCT zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil von Imprida HCT beruht auf klinischen Studien mit Imprida HCT und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Komponenten Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid.

Informationen zu Imprida HCT

Die Sicherheit von Imprida HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende unerwünschte Ereignisse auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Imprida HCT in dieser aktiv-kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7 %).

In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Die mit der Wirkstoffkombination von Imprida HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Die folgenden, nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführten unerwünschten Ereignisse betreffen Imprida HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA- Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkdepression	--	--	--	Sehr selten
	Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrit	--	--	Nicht bekannt	--
	Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
	Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura		Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
	Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
	Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
	Hyponatriämi	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	--	--	Selten
	Schlaflosigkeit/ Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	

Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
	Schwindel bei Lagewechsel, Belastungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
	Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
	Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Augenerkrankungen	Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen	Palpitationen	--	Häufig	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--
Gefäßerkrankungen	Flush	--	Häufig	--	--
	Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
	Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
	Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
	Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
	Verstopfung	--	--	--	Selten
	Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzymwerte, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Serum	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--	--
	Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Kutane Lupuserythematoses-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses	--	--	--	Sehr selten
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
	Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Photosensibilitätsreaktion*	--	--	--	Selten
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
	Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
	Nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse	--	--	--	Sehr selten

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
	Miktionsstörungen		Gelegentlich		
	Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
	Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
	Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
	Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
	Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen	Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
	Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
	Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
	Glukosurie				Selten
	Serumkalium vermindert	Gelegentlich	--	--	--
	Serumkalium erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Imprida HCT liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Unter Amlodipin wurde eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Behandlung

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Imprida HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Amlodipin

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.

Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.

Valsartan

Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.

Hydrochlorothiazid

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin) und Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Imprida HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Imprida HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.

In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Imprida HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Imprida HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Imprida HCT behandelten Patienten erreicht werden (71 % gegenüber 45 bis 54 %; $p < 0,0001$).

In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Imprida HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT₁, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2 bis 4 Wochen erreicht.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Imprida HCT von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit essentieller Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Verabreichung von Imprida HCT an durchschnittlich gesunde Erwachsene werden die Spitzenkonzentrationen von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid innerhalb von 6 bis 8 Stunden, 3 Stunden bzw. 2 Stunden erreicht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid aus Imprida HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Absorption: Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 % und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Metabolismus: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90 %) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ausscheidung: Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7 bis 8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Absorption: Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40 % und den Plasma-Spitzenpiegel (C_{max}) um ca. 50 %. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im Steady-State etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94 bis 97 %) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Metabolismus: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20 % der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung: Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83 % der Dosis) und den Urin (ca. 13 % der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Stunde und die renale Clearance 0,62 l/Stunde (ungefähr 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Absorption: Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Metabolismus: Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.

Ausscheidung: Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70 % höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30 % der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60 % erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Imprida HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine Vielzahl von präklinischen Sicherheitsstudien mit Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Valsartan/Hydrochlorothiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid (Imprida HCT) an verschiedenen Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Imprida HCT für die klinische Anwendung beim Menschen nachteilig beeinflussen würde.

Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.

Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen den seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Einzelwirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follicelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug

Hypromellose
Macrogol 4000
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Ein Blister enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Faltschachteln mit jeweils 14 Tabletten.

Perforierte PVC/PVDC-Einzeldosis-Blister zur Verwendung in Krankenhäusern:

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Faltschachteln mit jeweils 70 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/025-036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Braun-gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägtem Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VHL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imprida HCT beträgt eine Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

Vor der Umstellung auf Imprida HCT sollten die Patienten durch eine stabile Dosis der Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, kontrolliert sein. Die Dosierung von Imprida HCT sollte der Dosierung der Einzelbestandteile der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Die höchste empfohlene Dosis von Imprida HCT beträgt 10 mg/320 mg/25 mg.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Imprida HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.3) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Wegen des Valsartananteils ist Imprida HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Imprida HCT ist deshalb für diese Patientengruppe nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, insbesondere mit der höchsten Dosierung. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie keinen relevanten Nutzen für Imprida HCT bei Kindern und Jugendlichen (Patienten unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Imprida HCT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind ungeteilt, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit etwas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer unkomplizierter Hypertonie wurde eine übermäßige Blutdrucksenkung, einschließlich orthostatischer Hypotonie, bei 1,7 % der mit der Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % unter Valsartan/Hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % unter Amlodipin/Valsartan (10 mg/320 mg) und 0,2 % unter Hydrochlorothiazid/Amlodipin (25 mg/10 mg).

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel, wie z.B. unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Imprida HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Imprida HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Imprida HCT eine übermäßige Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Elektrolytveränderungen im Serum

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

In der kontrollierten Studie mit Imprida HCT hoben sich die entgegengesetzten Wirkungen von Valsartan 320 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg auf den Serum-Kalium-Spiegel bei vielen Patienten annähernd auf. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt überwiegen. In geeigneten Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen, um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliums, sollte in angemessenen Abständen vor allem bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, wie Nierenfunktionsstörungen, Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolytstörungen in der Vorgeschichte, durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu entdecken.

Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid

Die Behandlung mit Imprida HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Imprida HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Imprida HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Imprida HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegel empfohlen. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist keine Dosisanpassung von Imprida HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Es sind keine Daten zur Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere verfügbar.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Imprida HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden, wohingegen Amlodipin in der Leber umfassend metabolisiert wird. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosierung von Valsartan 80 mg. Imprida HCT ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödem verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatoren, ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist. Deshalb wird Imprida HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Imprida HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert. Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Imprida HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Imprida HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Imprida HCT eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Imprida HCT wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Deshalb sind in diesem Abschnitt nur bekannte Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen aufgeführt.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Imprida HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe mit ACE-Hemmern und Thiaziden, wie Hydrochlorothiazid, berichtet. Obwohl keine Erfahrungen über eine gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Imprida HCT Einzel- komponente	Bekannte Wechsel- wirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (Antikonvulsiva, z. B. [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johanniskraut])	Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Simvastatin</i>	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	<i>Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2- Hemmer (COX-2- Hemmer), Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs</i>	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Imprida HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Valsartan	<i>Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)</i>	Die Ergebnisse einer <i>In-Vitro</i> -Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	<i>Alkohol, Barbiturate oder Narkotika</i>	Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	<i>Amantadin</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	<i>Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität</i>	Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	<i>Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)</i>	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	- <i>Metformin</i>	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Beta-Blocker und Diazoxid</i>	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	<i>Ciclosporin</i>	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	<i>Zytotoxische Substanzen</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	<i>Digitalis-Glykoside</i>	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
<i>Ionenaustauscherharze</i>	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verordnet werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
<i>Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können</i>	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die <i>Torsades des Pointes</i> auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
<i>Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)</i>	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
<i>Methyldopa</i>	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
<i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)</i>	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

<i>Andere Antihypertensiva</i>	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
<i>Catecholamine</i> (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
<i>Vitamin D und Kalziumsalze</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Keine Wechselwirkung

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan	<i>Andere</i> (Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipine, Glibenclamid)	Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Einige dieser Substanzen könnten mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Imprida HCT in Wechselwirkung treten (siehe Wechselwirkungen in Zusammenhang mit HCT).
Amlodipin	<i>Andere</i>	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf das Auftreten einer Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Imprida HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Imprida HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Imprida HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Imprida HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien mit Imprida HCT zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil von Imprida HCT beruht auf klinischen Studien mit Imprida HCT und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Komponenten Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid.

Informationen zu Imprida HCT

Die Sicherheit von Imprida HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende unerwünschte Ereignisse auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Imprida HCT in dieser aktiv-kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7 %).

In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Die mit der Wirkstoffkombination von Imprida HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Die folgenden, nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführten unerwünschten Ereignisse betreffen Imprida HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA- Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkdepression	--	--	--	Sehr selten
	Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrit	--	--	Nicht bekannt	--
	Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
	Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura		Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
	Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
	Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
	Hyponatriämi	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	--	--	Selten
	Schlaflosigkeit/ Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	

Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
	Schwindel bei Lagewechsel, Belastungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
	Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
	Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Augenerkrankungen	Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen	Palpitationen	--	Häufig	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--
Gefäßerkrankungen	Flush	--	Häufig	--	--
	Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
	Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
	Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
	Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
	Verstopfung	--	--	--	Selten
	Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzymwerte, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Serum	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--	--
	Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Kutane Lupuserythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes	--	--	--	Sehr selten
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
	Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Photosensibilitätsreaktion*	--	--	--	Selten
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
	Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
Nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse	--	--	--	Sehr selten	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
	Miktionsstörungen		Gelegentlich		
	Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
	Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
	Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
	Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
	Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen	Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
	Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
	Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
	Glukosurie				Selten
	Serumkalium vermindert	Gelegentlich	--	--	--
	Serumkalium erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Imprida HCT liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Unter Amlodipin wurde eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Behandlung

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Imprida HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Amlodipin

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.

Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.

Valsartan

Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.

Hydrochlorothiazid

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin) und Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Imprida HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Imprida HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.

In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Imprida HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Imprida HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Imprida HCT behandelten Patienten erreicht werden (71 % gegenüber 45 bis 54 %; $p < 0,0001$).

In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Imprida HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT₁, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2 bis 4 Wochen erreicht.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Imprida HCT von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit essentieller Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Verabreichung von Imprida HCT an durchschnittlich gesunde Erwachsene werden die Spitzenkonzentrationen von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid innerhalb von 6 bis 8 Stunden, 3 Stunden bzw. 2 Stunden erreicht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid aus Imprida HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Absorption: Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 % und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Metabolismus: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90 %) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ausscheidung: Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7 bis 8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Absorption: Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40 % und den Plasma-Spitzenpiegel (C_{max}) um ca. 50 %. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im Steady-State etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94 bis 97 %) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Metabolismus: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20 % der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung: Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83 % der Dosis) und den Urin (ca. 13 % der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Minute und die renale Clearance 0,62 l/Minute (ungefähr 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Absorption: Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Metabolismus: Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.

Ausscheidung: Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70 % höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30 % der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60 % erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Imprida HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine Vielzahl von präklinischen Sicherheitsstudien mit Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Valsartan/Hydrochlorothiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid (Imprida HCT) an verschiedenen Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Imprida HCT für die klinische Anwendung beim Menschen nachteilig beeinflussen würde.

Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.

Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen den seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Einzelwirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug

Hypromellose
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Ein Blister enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Faltschachteln mit jeweils 14 Tabletten.

Perforierte PVC/PVDC-Einzeldosis-Blister zur Verwendung in Krankenhäusern:

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Faltschachteln mit jeweils 70 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/037-048

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Braun-gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägtem Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VFL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imprida HCT beträgt eine Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

Vor der Umstellung auf Imprida HCT sollten die Patienten durch eine stabile Dosis der Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, kontrolliert sein. Die Dosierung von Imprida HCT sollte der Dosierung der Einzelbestandteile der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Die höchste empfohlene Dosis von Imprida HCT beträgt 10 mg/320 mg/25 mg.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Imprida HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.3) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Wegen des Valsartananteils ist Imprida HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Imprida HCT ist deshalb für diese Patientengruppe nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, insbesondere mit der höchsten Dosierung. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie keinen relevanten Nutzen für Imprida HCT bei Kindern und Jugendlichen (Patienten unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Imprida HCT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind ungeteilt, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit etwas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer unkomplizierter Hypertonie wurde eine übermäßige Blutdrucksenkung, einschließlich orthostatischer Hypotonie, bei 1,7 % der mit der Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8 % unter Valsartan/Hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % unter Amlodipin/Valsartan (10 mg/320 mg) und 0,2 % unter Hydrochlorothiazid/Amlodipin (25 mg/10 mg).

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel, wie z.B. unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Imprida HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Imprida HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Imprida HCT eine übermäßige Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Elektrolytveränderungen im Serum

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

In der kontrollierten Studie mit Imprida HCT hoben sich die entgegengesetzten Wirkungen von Valsartan 320 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg auf den Serum-Kalium-Spiegel bei vielen Patienten annähernd auf. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt überwiegen. In geeigneten Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen, um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliums, sollte in angemessenen Abständen vor allem bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, wie Nierenfunktionsstörungen, Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolytstörungen in der Vorgeschichte, durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu entdecken.

Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid

Die Behandlung mit Imprida HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Imprida HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Imprida HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Imprida HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegel empfohlen. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist keine Dosisanpassung von Imprida HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Es sind keine Daten zur Anwendung von Imprida HCT bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere verfügbar.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Imprida HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden, wohingegen Amlodipin in der Leber umfassend metabolisiert wird. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosierung von Valsartan 80 mg. Imprida HCT ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödem verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatoren, ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist. Deshalb wird Imprida HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Imprida HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert. Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Imprida HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Imprida HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Imprida HCT eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Imprida HCT wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Deshalb sind in diesem Abschnitt nur bekannte Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe mit anderen Arzneistoffen aufgeführt.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Imprida HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe mit ACE-Hemmern und Thiaziden, wie Hydrochlorothiazid, berichtet. Obwohl keine Erfahrungen über eine gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich sein sollte, wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Imprida HCT Einzel- komponente	Bekannte Wechsel- wirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (Antikonvulsiva, z. B. [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johanniskraut])	Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Simvastatin</i>	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	<i>Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2- Hemmer (COX-2- Hemmer), Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs</i>	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Imprida HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Valsartan	<i>Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)</i>	Die Ergebnisse einer <i>In-Vitro</i> -Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	<i>Alkohol, Barbiturate oder Narkotika</i>	Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	<i>Amantadin</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	<i>Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität</i>	Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	<i>Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)</i>	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	- <i>Metformin</i>	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Beta-Blocker und Diazoxid</i>	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	<i>Ciclosporin</i>	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	<i>Zytotoxische Substanzen</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	<i>Digitalis-Glykoside</i>	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
<i>Ionenaustauscherharze</i>	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verordnet werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
<i>Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können</i>	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die <i>Torsades des Pointes</i> auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
<i>Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)</i>	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
<i>Methyldopa</i>	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
<i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)</i>	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

<i>Andere Antihypertensiva</i>	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
<i>Catecholamine</i> (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
<i>Vitamin D und Kalziumsalze</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Keine Wechselwirkung

Imprida HCT Einzelkomponente	Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Arzneistoffen	Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Valsartan	<i>Andere</i> (Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipine, Glibenclamid)	Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Einige dieser Substanzen könnten mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Imprida HCT in Wechselwirkung treten (siehe Wechselwirkungen in Zusammenhang mit HCT).
Amlodipin	<i>Andere</i>	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf das Auftreten einer Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Imprida HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Imprida HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Imprida HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Imprida HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien mit Imprida HCT zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil von Imprida HCT beruht auf klinischen Studien mit Imprida HCT und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Komponenten Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid.

Informationen zu Imprida HCT

Die Sicherheit von Imprida HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende unerwünschte Ereignisse auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Imprida HCT in dieser aktiv-kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7 %).

In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Die mit der Wirkstoffkombination von Imprida HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Die folgenden, nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführten unerwünschten Ereignisse betreffen Imprida HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA- Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkdepression	--	--	--	Sehr selten
	Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrit	--	--	Nicht bekannt	--
	Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
	Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura		Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
	Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
	Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
	Hyponatriämi	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	--	--	Selten
	Schlaflosigkeit/ Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	

Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
	Schwindel bei Lagewechsel, Belastungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
	Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
	Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Augenerkrankungen	Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
	Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen	Palpitationen	--	Häufig	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--
Gefäßerkrankungen	Flush	--	Häufig	--	--
	Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
	Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
	Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
	Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
	Verstopfung	--	--	--	Selten
	Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig	
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzymwerte, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Serum	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--	--
	Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Kutane Lupuserythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes	--	--	--	Sehr selten
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
	Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Photosensibilitätsreaktion*	--	--	--	Selten
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
	Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
Nekrotisierende Vaskulitis und toxisch-epidermale Nekrolyse	--	--	--	Sehr selten	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
	Miktionsstörungen		Gelegentlich		
	Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
	Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
	Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
	Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
	Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen	Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
	Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
	Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
	Glukosurie				Selten
	Serumkalium vermindert	Gelegentlich	--	--	--
	Serumkalium erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Imprida HCT liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Unter Amlodipin wurde eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Behandlung

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Imprida HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Amlodipin

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.

Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.

Valsartan

Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.

Hydrochlorothiazid

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin) und Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATC-Code: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Imprida HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Imprida HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.

In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Imprida HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Imprida HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Imprida HCT behandelten Patienten erreicht werden (71 % gegenüber 45 bis 54 %; $p < 0,0001$).

In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Imprida HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT₁, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2 bis 4 Wochen erreicht.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Imprida HCT von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit essentieller Hypertonie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Verabreichung von Imprida HCT an durchschnittlich gesunde Erwachsene werden die Spitzenkonzentrationen von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid innerhalb von 6 bis 8 Stunden, 3 Stunden bzw. 2 Stunden erreicht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid aus Imprida HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Absorption: Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64 % und 80 %. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Metabolismus: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90 %) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Ausscheidung: Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7 bis 8 Tage erreicht. 10 % des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60 % als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Absorption: Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40 % und den Plasma-Spitzenpiegel (C_{max}) um ca. 50 %. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im Steady-State etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94 bis 97 %) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Metabolismus: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20 % der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung: Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83 % der Dosis) und den Urin (ca. 13 % der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Stunde und die renale Clearance 0,62 l/Stunde (ungefähr 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Absorption: Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Metabolismus: Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.

Ausscheidung: Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70 % höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30 % der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Imprida HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60 % erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Imprida HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine Vielzahl von präklinischen Sicherheitsstudien mit Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Valsartan/Hydrochlorothiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid (Imprida HCT) an verschiedenen Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Imprida HCT für die klinische Anwendung beim Menschen nachteilig beeinflussen würde.

Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.

Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen den seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Einzelwirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug

Hypromellose
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Ein Blister enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Faltschachteln mit jeweils 14 Tabletten.

Perforierte PVC/PVDC-Einzeldosis-Blister zur Verwendung in Krankenhäusern:

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Faltschachteln mit jeweils 70 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/049-060

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
280 Filmtabletten
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/001	14 Filmtabletten
EU/1/09/570/002	28 Filmtabletten
EU/1/09/570/003	30 Filmtabletten
EU/1/09/570/004	56 Filmtabletten
EU/1/09/570/005	90 Filmtabletten
EU/1/09/570/006	98 Filmtabletten
EU/1/09/570/007	280 Filmtabletten
EU/1/09/570/008	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/009	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/010	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten.
70 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/012	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/011	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten
Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/012	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/011	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
280 Filmtabletten
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/013	14 Filmtabletten
EU/1/09/570/014	28 Filmtabletten
EU/1/09/570/015	30 Filmtabletten
EU/1/09/570/016	56 Filmtabletten
EU/1/09/570/017	90 Filmtabletten
EU/1/09/570/018	98 Filmtabletten
EU/1/09/570/019	280 Filmtabletten
EU/1/09/570/020	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/021	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/022	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten.
70 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/024	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/023	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten
Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/024	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/023	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
280 Filmtabletten
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/025	14 Filmtabletten
EU/1/09/570/026	28 Filmtabletten
EU/1/09/570/027	30 Filmtabletten
EU/1/09/570/028	56 Filmtabletten
EU/1/09/570/029	90 Filmtabletten
EU/1/09/570/030	98 Filmtabletten
EU/1/09/570/031	280 Filmtabletten
EU/1/09/570/032	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/033	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/034	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten.
70 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/036	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/035	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten
Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/036	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/035	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
280 Filmtabletten
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/037	14 Filmtabletten
EU/1/09/570/038	28 Filmtabletten
EU/1/09/570/039	30 Filmtabletten
EU/1/09/570/040	56 Filmtabletten
EU/1/09/570/041	90 Filmtabletten
EU/1/09/570/042	98 Filmtabletten
EU/1/09/570/043	280 Filmtabletten
EU/1/09/570/044	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/045	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/046	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten.
70 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/048	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/047	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten
Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/048	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/047	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
280 Filmtabletten
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/049	14 Filmtabletten
EU/1/09/570/050	28 Filmtabletten
EU/1/09/570/051	30 Filmtabletten
EU/1/09/570/052	56 Filmtabletten
EU/1/09/570/053	90 Filmtabletten
EU/1/09/570/054	98 Filmtabletten
EU/1/09/570/055	280 Filmtabletten
EU/1/09/570/056	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/057	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/570/058	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten.
70 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/060	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/059	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

280 Filmtabletten
Mehrfachpackung mit 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten
Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/570/060	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Faltschachteln mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/570/059	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Faltschachteln mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Imprida HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Imprida HCT beachten?
3. Wie ist Imprida HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imprida HCT aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IMPRIDA HCT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Imprida HCT Tabletten enthalten drei Substanzen: Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede dieser Substanzen hilft, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren.

- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Calcium-Kanal-Blocker“ genannt werden. Amlodipin stoppt den Einstrom von Calcium in die Wand der Blutgefäße. Dies verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen.
- Valsartan gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten“ genannt werden. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die Blutgefäße verengt, sich zu verengen und dadurch den Blutdruck steigert. Valsartan wirkt, indem es die Effekte von Angiotensin II blockiert.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Als Ergebnis aller drei Wirkmechanismen erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird verringert.

Imprida HCT wird zur Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid einnehmen und für die es nützlich sein könnte, alle drei Wirkstoffe in einer einzigen Tablette einzunehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IMPRIDA HCT BEACHTEN?

Imprida HCT darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Imprida HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Abkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Brustraums oder der Harnwege) oder einen der sonstigen Bestandteile von Imprida HCT sind (siehe Abschnitt 6, „Was Imprida HCT enthält“).
Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine Zerstörung der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber (biliäre Zirrhose), welche zu einer Ansammlung der Galle in der Leber (Cholestase) führt, haben.
- wenn Sie **schwere** Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).

Wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Imprida HCT ist erforderlich,

- wenn die Menge an Kalium oder Magnesium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, abweichendem Herzrhythmus).
- wenn die Menge an Natrium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Müdigkeit, Verwirrung, Muskelzucken, Krämpfe).
- wenn die Menge an Calcium in Ihrem Blut hoch ist (mit oder ohne Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, häufiges Harnlassen, Durst, Muskelschwäche und -zucken).
- wenn Sie Arzneimittel oder Substanzen einnehmen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann notwendig sein, die Menge an Kalium in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen zu bestimmen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben, eine Nierentransplantation erhalten haben oder wenn Ihre Nierenarterien verengt sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie an Herzschwäche oder koronarer Herzkrankheit leiden oder gelitten haben, besonders wenn Sie die Höchstdosis von Imprida HCT einnehmen (10 mg/320 mg/25 mg).
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Verengung der Herzklappen (so genannte „Aorten- oder Mitralklappenstenose“) haben oder dass die Dicke Ihres Herzmuskels krankhaft erhöht ist (sogenannte „obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie“).
- wenn Sie an Aldosteronismus leiden, einer Erkrankung, bei der die Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron produzieren. Die Anwendung von Imprida HCT wird in diesem Fall nicht empfohlen.
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematodes (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt) erkrankt sind.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.

- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel oder Diuretika („Wassertabletten“) aufgetreten ist, besonders wenn Sie an Asthma und Allergien leiden.
- wenn Sie krank waren (Erbrechen oder Durchfall).
- wenn während der Behandlung mit Imprida HCT Schwindel und/oder Ohnmachtsanfälle auftreten, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Einnahme von Imprida HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Imprida HCT wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Imprida HCT wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Imprida HCT und ältere Menschen (ab einem Alter von 65 Jahren)

Menschen in einem Alter von 65 Jahren und darüber können die gleiche Dosis von Imprida HCT einnehmen wie andere Erwachsene. Es ist genau so einzunehmen, wie Sie bisher bereits die drei Arzneistoffe, die Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid heißen, eingenommen haben. Ältere Patienten, insbesondere wenn sie die Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) einnehmen, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen.

Bei Anwendung von Imprida HCT mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen. In einigen Fällen müssen Sie vielleicht die Einnahme eines der Medikamente beenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Nehmen Sie Imprida HCT nicht zusammen ein mit:

- Lithium (einem Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird);
- Arzneimitteln oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- Alkohol, Schlafmitteln und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen);
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird);
- anticholinergen Wirkstoffen (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen, wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden);
- krampflösenden Arzneimitteln und stimmungsstabilisierenden Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung verwendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon);
- Colestyramin, Colestipol oder anderen Ionenaustauscherharzen (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden);
- Simvastatin (Arzneimittel zur Kontrolle hoher Cholesterinspiegel);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Organtransplantationen eingesetzt wird, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen dient, z. B. von rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis);
- zytotoxischen Arzneimitteln (zur Krebsbehandlung), wie Methotrexat oder Cyclophosphamid;
- Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen);
- Verapamil, Diltiazem (Herz-Arzneimittel);
- jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden);
- Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline);
- Arzneimitteln zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol;
- Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können (Beta-Blocker, Diazoxid);
- Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Amphotericin oder Penicillin G;
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln wie Adrenalin oder Noradrenalin;
- Arzneimitteln, die bei HIV/AIDS (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) angewendet werden;
- Arzneimitteln, die bei Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimitteln, die bei Geschwüren und Entzündung der Speiseröhre eingesetzt werden (Carbenoxolon);
- Arzneimitteln, die zur Schmerzlinderung oder Entzündungshemmung eingesetzt werden, insbesondere nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer);
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen);
- Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Substanzen, die „Vasodilatoren“ genannt werden;
- anderen Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyl dopa;
- Rifampicin (wird beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (Infusion für schwere Körpertemperatur-Abnormalitäten);
- Vitamin D und Calciumsalzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck zu weit sinkt, und/oder die Gefahr von Schwindel oder Ohnmacht erhöhen.

Bei Einnahme von Imprida HCT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Grapefruit und Grapefruitsaft sollten nicht von Personen konsumiert werden, die Imprida HCT einnehmen. Dies ist so, da Grapefruit und Grapefruitsaft zu einem Anstieg des Wirkstoffs Amlodipin im Blut führen können, was zu einem unvorhersehbaren Anstieg des blutdrucksenkenden Effekts von Imprida HCT führen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Imprida HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Imprida HCT in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Imprida HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Imprida HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es zu früh auf die Welt gekommen ist.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann wie viele andere blutdrucksenkende Medikamente ein Schwindelgefühl verursachen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST IMPRIDA HCT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Imprida immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Dies hilft Ihnen, die beste Wirkung zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Die übliche Dosis von Imprida HCT beträgt **eine Tablette** pro Tag.

- Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden, am besten morgens.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Imprida HCT nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Imprida HCT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Imprida HCT Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Ihnen dies auffällt, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Imprida HCT abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlimmern. Beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Menschen mit hohem Blutdruck bemerken oft keinerlei Anzeichen des Problems. Viele fühlen sich gesund. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel genau nach Vorschrift Ihres Arztes einnehmen, um die besten Behandlungsergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu senken. Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Imprida HCT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit einer bestimmten Häufigkeit auftreten, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind:

sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Patienten

häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Patienten

gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1.000 Patienten

selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Patienten

sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Patienten

nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Suchen Sie beim Auftreten der folgenden Beschwerden unverzüglich Ihren Arzt auf:

Häufig

- Schwindel
- niedriger Blutdruck (Ohnmachtsgefühl, Benommenheit, plötzlicher Bewusstseinsverlust)

Gelegentlich

- stark verminderte Harnmenge (verringerte Nierenfunktion)

Selten

- spontane Blutungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Leberfunktionsstörungen

Sehr selten

- allergische Reaktion mit Beschwerden wie Ausschlag, Juckreiz
- Angioödem: Anschwellen von Gesicht, Lippen oder Zunge, Atembeschwerden
- drückende/feste Schmerzen in der Brust, die stärker werden oder nicht aufhören
- Schwäche, blaue Flecken, Fieber und häufige Infektionen
- Steifheit

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Imprida HCT:

Häufig

- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Müdigkeit
- Schwellungen
- niedrige Kaliumwerte im Blut
- Kopfschmerzen
- häufiger Harndrang

Gelegentlich

- beschleunigter Herzschlag
- Drehschwindel
- Sehstörungen
- Unwohlsein im Magen
- Schmerzen im Brustkorb
- Anstieg von Harnstoffstickstoff-, Kreatinin- und Harnsäure im Blut
- hohe Konzentrationen von Calcium, Fetten oder Natrium im Blut
- Abnahme des Kaliumwerts im Blut
- Mundgeruch
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Gewichtszunahme
- Appetitverlust
- Geschmacksstörungen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschwellung
- Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen
- Gliederschmerzen
- Unfähigkeit, normal zu stehen oder zu gehen
- Schwäche
- Koordinationsstörungen
- Schwindel nach dem Aufrichten oder nach körperlicher Anstrengung
- Energiemangel
- Schlafstörungen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Neuropathie
- Schläfrigkeit
- plötzlicher, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen
- Impotenz

- Husten
- Atemnot
- Halsreizung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Schwellung, Rötung und Schmerzen entlang einer Vene
- Hautrötung
- Zittern

Nicht bekannt

- Änderungen in Bluttests für die Nierenfunktion, Erhöhung des Kaliums in Ihrem Blut, niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen.

Nebenwirkungen, die unter Amlodipin, Valsartan bzw. Hydrochlorothiazid als Einzelwirkstoffe berichtet, jedoch unter Imprida HCT nicht oder mit höherer Häufigkeit beobachtet werden:

Amlodipin

Häufig

- Herzklopfen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit; Schläfrigkeit
- Hitzewallungen

Gelegentlich

- klingelnde Ohrgeräusche
- Veränderung der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen
- Gewichtsabnahme
- Gelenkschmerzen
- Zittern
- Stimmungsschwankungen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtliches Wasserlassen
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- laufende Nase
- Haarausfall
- Hautausschlag
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Ausschlag
- Verfärbung der Haut

Sehr selten

- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Herzinfarkt
- Entzündung der Magenschleimhaut oder der Bauchspeicheldrüse, Zahnfleischwucherungen, abnormale Leberfunktionstests
- Lebererkrankung, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin einhergehen kann

- allergische Reaktion, einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- hohe Blutzuckerwerte
- verstärkte Muskelsteifigkeit
- Hautreaktion mit Rötung und Abschälung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund
- juckender Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Nicht bekannt

- steife Gliedmaßen und zitternde Hände.

Valsartan

Nicht bekannt

- auffällige Werte bei Untersuchung der roten Blutkörperchen
- niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen
- Anstieg des Kaliumwerts im Blut
- Anstieg des Kreatininwerts im Blut
- abnormale Leberfunktionstests
- allergische Reaktion einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- Muskelschmerzen
- stark verminderte Harnmenge
- Juckreiz
- Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Hydrochlorothiazid

Sehr häufig

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- Zucker im Harn
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Störungen der Nierenfunktion

Sehr selten

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie, abnormer Abbau von roten Blutkörperchen entweder in den Blutgefäßen oder anderswo im Körper)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und –krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot, Lungenödem, Lungenentzündung)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt

- Schwäche, Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- Atemlosigkeit
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- Fieber (Pyrexie)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST IMPRIDA HCT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie Imprida HCT nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Fälschung aufweist.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Imprida HCT enthält

- Die Wirkstoffe von Imprida HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171).

Wie Imprida HCT aussieht und Inhalt der Packung

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten sind weiße, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VCL“ auf der anderen Seite.

Imprida HCT ist in Packungen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten, in Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten (bestehend aus 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten oder aus 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten) sowie in Krankenhauspackungen mit 56, 98 oder 280 Tabletten in Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Imprida HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Imprida HCT beachten?
3. Wie ist Imprida HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imprida HCT aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IMPRIDA HCT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Imprida HCT Tabletten enthalten drei Substanzen: Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede dieser Substanzen hilft, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren.

- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Calcium-Kanal-Blocker“ genannt werden. Amlodipin stoppt den Einstrom von Calcium in die Wand der Blutgefäße. Dies verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen.
- Valsartan gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten“ genannt werden. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die Blutgefäße verengt, sich zu verengen und dadurch den Blutdruck steigert. Valsartan wirkt, indem es die Effekte von Angiotensin II blockiert.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Als Ergebnis aller drei Wirkmechanismen erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird verringert.

Imprida HCT wird zur Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid einnehmen und für die es nützlich sein könnte, alle drei Wirkstoffe in einer einzigen Tablette einzunehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IMPRIDA HCT BEACHTEN?

Imprida HCT darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Imprida HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Abkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Brustraums oder der Harnwege) oder einen der sonstigen Bestandteile von Imprida HCT sind (siehe Abschnitt 6, „Was Imprida HCT enthält“).
Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine Zerstörung der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber (biliäre Zirrhose), welche zu einer Ansammlung der Galle in der Leber (Cholestase) führt, haben.
- wenn Sie **schwere** Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).

Wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Imprida HCT ist erforderlich,

- wenn die Menge an Kalium oder Magnesium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, abweichendem Herzrhythmus).
- wenn die Menge an Natrium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Müdigkeit, Verwirrung, Muskelzucken, Krämpfe).
- wenn die Menge an Calcium in Ihrem Blut hoch ist (mit oder ohne Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, häufiges Harnlassen, Durst, Muskelschwäche und -zucken).
- wenn Sie Arzneimittel oder Substanzen einnehmen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann notwendig sein, die Menge an Kalium in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen zu bestimmen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben, eine Nierentransplantation erhalten haben oder wenn Ihre Nierenarterien verengt sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie an Herzschwäche oder koronarer Herzkrankheit leiden oder gelitten haben, besonders wenn Sie die Höchstdosis von Imprida HCT einnehmen (10 mg/320 mg/25 mg).
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Verengung der Herzklappen (so genannte „Aorten- oder Mitralklappenstenose“) haben oder dass die Dicke Ihres Herzmuskels krankhaft erhöht ist (sogenannte „obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie“).
- wenn Sie an Aldosteronismus leiden, einer Erkrankung, bei der die Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron produzieren. Die Anwendung von Imprida HCT wird in diesem Fall nicht empfohlen.
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematodes (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt) erkrankt sind.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.

- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel oder Diuretika („Wassertabletten“) aufgetreten ist, besonders wenn Sie an Asthma und Allergien leiden.
- wenn Sie krank waren (Erbrechen oder Durchfall).
- wenn während der Behandlung mit Imprida HCT Schwindel und/oder Ohnmachtsanfälle auftreten, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Einnahme von Imprida HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Imprida HCT wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Imprida HCT wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Imprida HCT und ältere Menschen (ab einem Alter von 65 Jahren)

Menschen in einem Alter von 65 Jahren und darüber können die gleiche Dosis von Imprida HCT einnehmen wie andere Erwachsene. Es ist genau so einzunehmen, wie Sie bisher bereits die drei Arzneistoffe, die Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid heißen, eingenommen haben. Ältere Patienten, insbesondere wenn sie die Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) einnehmen, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen.

Bei Anwendung von Imprida HCT mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen. In einigen Fällen müssen Sie vielleicht die Einnahme eines der Medikamente beenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Nehmen Sie Imprida HCT nicht zusammen ein mit:

- Lithium (einem Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird);
- Arzneimitteln oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- Alkohol, Schlafmitteln und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen);
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird);
- anticholinergen Wirkstoffen (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen, wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden);
- krampflösenden Arzneimitteln und stimmungsstabilisierenden Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung verwendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon);
- Colestyramin, Colestipol oder anderen Ionenaustauscherharzen (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden);
- Simvastatin (Arzneimittel zur Kontrolle hoher Cholesterinspiegel);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Organtransplantationen eingesetzt wird, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen dient, z. B. von rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis);
- zytotoxischen Arzneimitteln (zur Krebsbehandlung), wie Methotrexat oder Cyclophosphamid;
- Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen);
- Verapamil, Diltiazem (Herz-Arzneimittel);
- jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden);
- Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline);
- Arzneimitteln zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol;
- Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können (Beta-Blocker, Diazoxid);
- Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Amphotericin oder Penicillin G;
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln wie Adrenalin oder Noradrenalin;
- Arzneimitteln, die bei HIV/AIDS (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) angewendet werden;
- Arzneimitteln, die bei Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimitteln, die bei Geschwüren und Entzündung der Speiseröhre eingesetzt werden (Carbenoxolon);
- Arzneimitteln, die zur Schmerzlinderung oder Entzündungshemmung eingesetzt werden, insbesondere nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer);
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen);
- Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Substanzen, die „Vasodilatoren“ genannt werden;
- anderen Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyldopa;
- Rifampicin (wird beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (Infusion für schwere Körpertemperatur-Abnormalitäten);
- Vitamin D und Calciumsalzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck zu weit sinkt, und/oder die Gefahr von Schwindel oder Ohnmacht erhöhen.

Bei Einnahme von Imprida HCT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Grapefruit und Grapefruitsaft sollten nicht von Personen konsumiert werden, die Imprida HCT einnehmen. Dies ist so, da Grapefruit und Grapefruitsaft zu einem Anstieg des Wirkstoffs Amlodipin im Blut führen können, was zu einem unvorhersehbaren Anstieg des blutdrucksenkenden Effekts von Imprida HCT führen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Imprida HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Imprida HCT in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Imprida HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Imprida HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es zu früh auf die Welt gekommen ist.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann wie viele andere blutdrucksenkende Medikamente ein Schwindelgefühl verursachen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST IMPRIDA HCT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Imprida immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Dies hilft Ihnen, die beste Wirkung zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Die übliche Dosis von Imprida HCT beträgt **eine Tablette** pro Tag.

- Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden, am besten morgens.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Imprida HCT nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Imprida HCT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Imprida HCT Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Ihnen dies auffällt, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Imprida HCT abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlimmern. Beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Menschen mit hohem Blutdruck bemerken oft keinerlei Anzeichen des Problems. Viele fühlen sich gesund. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel genau nach Vorschrift Ihres Arztes einnehmen, um die besten Behandlungsergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu senken. Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Imprida HCT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit einer bestimmten Häufigkeit auftreten, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind:

sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Patienten

häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Patienten

gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1.000 Patienten

selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Patienten

sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Patienten

nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Suchen Sie beim Auftreten der folgenden Beschwerden unverzüglich Ihren Arzt auf:

Häufig

- Schwindel
- niedriger Blutdruck (Ohnmachtsgefühl, Benommenheit, plötzlicher Bewusstseinsverlust)

Gelegentlich

- stark verminderte Harnmenge (verringerte Nierenfunktion)

Selten

- spontane Blutungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Leberfunktionsstörungen

Sehr selten

- allergische Reaktion mit Beschwerden wie Ausschlag, Juckreiz
- Angioödem: Anschwellen von Gesicht, Lippen oder Zunge, Atembeschwerden
- drückende/feste Schmerzen in der Brust, die stärker werden oder nicht aufhören
- Schwäche, blaue Flecken, Fieber und häufige Infektionen
- Steifheit

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Imprida HCT:

Häufig

- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Müdigkeit
- Schwellungen
- niedrige Kaliumwerte im Blut
- Kopfschmerzen
- häufiger Harndrang

Gelegentlich

- beschleunigter Herzschlag
- Drehschwindel
- Sehstörungen
- Unwohlsein im Magen
- Schmerzen im Brustkorb
- Anstieg von Harnstoffstickstoff-, Kreatinin- und Harnsäure im Blut
- hohe Konzentrationen von Calcium, Fetten oder Natrium im Blut
- Abnahme des Kaliumwerts im Blut
- Mundgeruch
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Gewichtszunahme
- Appetitverlust
- Geschmacksstörungen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschwellung
- Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen
- Gliederschmerzen
- Unfähigkeit, normal zu stehen oder zu gehen
- Schwäche
- Koordinationsstörungen
- Schwindel nach dem Aufrichten oder nach körperlicher Anstrengung
- Energiemangel
- Schlafstörungen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Neuropathie
- Schläfrigkeit
- plötzlicher, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen
- Impotenz

- Husten
- Atemnot
- Halsreizung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Schwellung, Rötung und Schmerzen entlang einer Vene
- Hautrötung
- Zittern

Nicht bekannt

- Änderungen in Bluttests für die Nierenfunktion, Erhöhung des Kaliums in Ihrem Blut, niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen.

Nebenwirkungen, die unter Amlodipin, Valsartan bzw. Hydrochlorothiazid als Einzelwirkstoffe berichtet, jedoch unter Imprida HCT nicht oder mit höherer Häufigkeit beobachtet werden:

Amlodipin

Häufig

- Herzklopfen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit; Schläfrigkeit
- Hitzewallungen

Gelegentlich

- klingelnde Ohrgeräusche
- Veränderung der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen
- Gewichtsabnahme
- Gelenkschmerzen
- Zittern
- Stimmungsschwankungen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtliches Wasserlassen
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- laufende Nase
- Haarausfall
- Hautausschlag
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Ausschlag
- Verfärbung der Haut

Sehr selten

- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Herzinfarkt
- Entzündung der Magenschleimhaut oder der Bauchspeicheldrüse, Zahnfleischwucherungen, abnormale Leberfunktionstests
- Lebererkrankung, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin einhergehen kann

- allergische Reaktion, einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- hohe Blutzuckerwerte
- verstärkte Muskelsteifigkeit
- Hautreaktion mit Rötung und Abschälung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund
- juckender Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Nicht bekannt

- steife Gliedmaßen und zitternde Hände.

Valsartan

Nicht bekannt

- auffällige Werte bei Untersuchung der roten Blutkörperchen
- niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen
- Anstieg des Kaliumwerts im Blut
- Anstieg des Kreatininwerts im Blut
- abnormale Leberfunktionstests
- allergische Reaktion einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- Muskelschmerzen
- stark verminderte Harnmenge
- Juckreiz
- Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Hydrochlorothiazid

Sehr häufig

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- Zucker im Harn
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Störungen der Nierenfunktion

Sehr selten

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie, abnormer Abbau von roten Blutkörperchen entweder in den Blutgefäßen oder anderswo im Körper)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und –krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot, Lungenödem, Lungenentzündung)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt

- Schwäche, Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- Atemlosigkeit
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- Fieber (Pyrexie)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST IMPRIDA HCT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie Imprida HCT nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Fälschung aufweist.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Imprida HCT enthält

- Die Wirkstoffe von Imprida HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb), Eisen(III)-oxid (E172, rot).

Wie Imprida HCT aussieht und Inhalt der Packung

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten sind blassgelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VDL“ auf der anderen Seite.

Imprida HCT ist in Packungen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten, in Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten (bestehend aus 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten oder aus 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten) sowie in Krankenhauspackungen mit 56, 98 oder 280 Tabletten in Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Imprida HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Imprida HCT beachten?
3. Wie ist Imprida HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imprida HCT aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IMPRIDA HCT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Imprida HCT Tabletten enthalten drei Substanzen: Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede dieser Substanzen hilft, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren.

- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Calcium-Kanal-Blocker“ genannt werden. Amlodipin stoppt den Einstrom von Calcium in die Wand der Blutgefäße. Dies verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen.
- Valsartan gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten“ genannt werden. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die Blutgefäße verengt, sich zu verengen und dadurch den Blutdruck steigert. Valsartan wirkt, indem es die Effekte von Angiotensin II blockiert.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Als Ergebnis aller drei Wirkmechanismen erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird verringert.

Imprida HCT wird zur Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid einnehmen und für die es nützlich sein könnte, alle drei Wirkstoffe in einer einzigen Tablette einzunehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IMPRIDA HCT BEACHTEN?

Imprida HCT darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Imprida HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Abkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Brustraums oder der Harnwege) oder einen der sonstigen Bestandteile von Imprida HCT sind (siehe Abschnitt 6, „Was Imprida HCT enthält“).
Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine Zerstörung der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber (biliäre Zirrhose), welche zu einer Ansammlung der Galle in der Leber (Cholestase) führt, haben.
- wenn Sie **schwere** Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).

Wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Imprida HCT ist erforderlich,

- wenn die Menge an Kalium oder Magnesium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, abweichendem Herzrhythmus).
- wenn die Menge an Natrium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Müdigkeit, Verwirrung, Muskelzucken, Krämpfe).
- wenn die Menge an Calcium in Ihrem Blut hoch ist (mit oder ohne Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, häufiges Harnlassen, Durst, Muskelschwäche und -zucken).
- wenn Sie Arzneimittel oder Substanzen einnehmen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann notwendig sein, die Menge an Kalium in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen zu bestimmen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben, eine Nierentransplantation erhalten haben oder wenn Ihre Nierenarterien verengt sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie an Herzschwäche oder koronarer Herzkrankheit leiden oder gelitten haben, besonders wenn Sie die Höchstdosis von Imprida HCT einnehmen (10 mg/320 mg/25 mg).
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Verengung der Herzklappen (so genannte „Aorten- oder Mitralklappenstenose“) haben oder dass die Dicke Ihres Herzmuskels krankhaft erhöht ist (sogenannte „obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie“).
- wenn Sie an Aldosteronismus leiden, einer Erkrankung, bei der die Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron produzieren. Die Anwendung von Imprida HCT wird in diesem Fall nicht empfohlen.
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematodes (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt) erkrankt sind.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.

- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel oder Diuretika („Wassertabletten“) aufgetreten ist, besonders wenn Sie an Asthma und Allergien leiden.
- wenn Sie krank waren (Erbrechen oder Durchfall).
- wenn während der Behandlung mit Imprida HCT Schwindel und/oder Ohnmachtsanfälle auftreten, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Einnahme von Imprida HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Imprida HCT wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Imprida HCT wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Imprida HCT und ältere Menschen (ab einem Alter von 65 Jahren)

Menschen in einem Alter von 65 Jahren und darüber können die gleiche Dosis von Imprida HCT einnehmen wie andere Erwachsene. Es ist genau so einzunehmen, wie Sie bisher bereits die drei Arzneistoffe, die Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid heißen, eingenommen haben. Ältere Patienten, insbesondere wenn sie die Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) einnehmen, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen.

Bei Anwendung von Imprida HCT mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen. In einigen Fällen müssen Sie vielleicht die Einnahme eines der Medikamente beenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Nehmen Sie Imprida HCT nicht zusammen ein mit:

- Lithium (einem Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird);
- Arzneimitteln oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- Alkohol, Schlafmitteln und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen);
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird);
- anticholinergen Wirkstoffen (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen, wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden);
- krampflösenden Arzneimitteln und stimmungsstabilisierenden Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung verwendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon);
- Colestyramin, Colestipol oder anderen Ionenaustauscherharzen (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden);
- Simvastatin (Arzneimittel zur Kontrolle hoher Cholesterinspiegel);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Organtransplantationen eingesetzt wird, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen dient, z. B. von rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis);
- zytotoxischen Arzneimitteln (zur Krebsbehandlung), wie Methotrexat oder Cyclophosphamid;
- Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen);
- Verapamil, Diltiazem (Herz-Arzneimittel);
- jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden);
- Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline);
- Arzneimitteln zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol;
- Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können (Beta-Blocker, Diazoxid);
- Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Amphotericin oder Penicillin G;
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln wie Adrenalin oder Noradrenalin;
- Arzneimitteln, die bei HIV/AIDS (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) angewendet werden;
- Arzneimitteln, die bei Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimitteln, die bei Geschwüren und Entzündung der Speiseröhre eingesetzt werden (Carbenoxolon);
- Arzneimitteln, die zur Schmerzlinderung oder Entzündungshemmung eingesetzt werden, insbesondere nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer);
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen);
- Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Substanzen, die „Vasodilatoren“ genannt werden;
- anderen Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyldopa;
- Rifampicin (wird beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (Infusion für schwere Körpertemperatur-Abnormalitäten);
- Vitamin D und Calciumsalzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck zu weit sinkt, und/oder die Gefahr von Schwindel oder Ohnmacht erhöhen.

Bei Einnahme von Imprida HCT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Grapefruit und Grapefruitsaft sollten nicht von Personen konsumiert werden, die Imprida HCT einnehmen. Dies ist so, da Grapefruit und Grapefruitsaft zu einem Anstieg des Wirkstoffs Amlodipin im Blut führen können, was zu einem unvorhersehbaren Anstieg des blutdrucksenkenden Effekts von Imprida HCT führen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Imprida HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Imprida HCT in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Imprida HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Imprida HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es zu früh auf die Welt gekommen ist.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann wie viele andere blutdrucksenkende Medikamente ein Schwindelgefühl verursachen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST IMPRIDA HCT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Imprida immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Dies hilft Ihnen, die beste Wirkung zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Die übliche Dosis von Imprida HCT beträgt **eine Tablette** pro Tag.

- Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden, am besten morgens.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Imprida HCT nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Imprida HCT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Imprida HCT Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Ihnen dies auffällt, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Imprida HCT abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlimmern. Beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Menschen mit hohem Blutdruck bemerken oft keinerlei Anzeichen des Problems. Viele fühlen sich gesund. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel genau nach Vorschrift Ihres Arztes einnehmen, um die besten Behandlungsergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu senken. Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Imprida HCT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit einer bestimmten Häufigkeit auftreten, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind:

sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Patienten

häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Patienten

gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1.000 Patienten

selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Patienten

sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Patienten

nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Suchen Sie beim Auftreten der folgenden Beschwerden unverzüglich Ihren Arzt auf:

Häufig

- Schwindel
- niedriger Blutdruck (Ohnmachtsgefühl, Benommenheit, plötzlicher Bewusstseinsverlust)

Gelegentlich

- stark verminderte Harnmenge (verringerte Nierenfunktion)

Selten

- spontane Blutungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Leberfunktionsstörungen

Sehr selten

- allergische Reaktion mit Beschwerden wie Ausschlag, Juckreiz
- Angioödem: Anschwellen von Gesicht, Lippen oder Zunge, Atembeschwerden
- drückende/feste Schmerzen in der Brust, die stärker werden oder nicht aufhören
- Schwäche, blaue Flecken, Fieber und häufige Infektionen
- Steifheit

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Imprida HCT:

Häufig

- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Müdigkeit
- Schwellungen
- niedrige Kaliumwerte im Blut
- Kopfschmerzen
- häufiger Harndrang

Gelegentlich

- beschleunigter Herzschlag
- Drehschwindel
- Sehstörungen
- Unwohlsein im Magen
- Schmerzen im Brustkorb
- Anstieg von Harnstoffstickstoff-, Kreatinin- und Harnsäure im Blut
- hohe Konzentrationen von Calcium, Fetten oder Natrium im Blut
- Abnahme des Kaliumwerts im Blut
- Mundgeruch
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Gewichtszunahme
- Appetitverlust
- Geschmacksstörungen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschwellung
- Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen
- Gliederschmerzen
- Unfähigkeit, normal zu stehen oder zu gehen
- Schwäche
- Koordinationsstörungen
- Schwindel nach dem Aufrichten oder nach körperlicher Anstrengung
- Energiemangel
- Schlafstörungen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Neuropathie
- Schläfrigkeit
- plötzlicher, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen
- Impotenz

- Husten
- Atemnot
- Halsreizung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Schwellung, Rötung und Schmerzen entlang einer Vene
- Hautrötung
- Zittern

Nicht bekannt

- Änderungen in Bluttests für die Nierenfunktion, Erhöhung des Kaliums in Ihrem Blut, niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen.

Nebenwirkungen, die unter Amlodipin, Valsartan bzw. Hydrochlorothiazid als Einzelwirkstoffe berichtet, jedoch unter Imprida HCT nicht oder mit höherer Häufigkeit beobachtet werden:

Amlodipin

Häufig

- Herzklopfen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit; Schläfrigkeit
- Hitzewallungen

Gelegentlich

- klingelnde Ohrgeräusche
- Veränderung der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen
- Gewichtsabnahme
- Gelenkschmerzen
- Zittern
- Stimmungsschwankungen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtliches Wasserlassen
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- laufende Nase
- Haarausfall
- Hautausschlag
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Ausschlag
- Verfärbung der Haut

Sehr selten

- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Herzinfarkt
- Entzündung der Magenschleimhaut oder der Bauchspeicheldrüse, Zahnfleischwucherungen, abnormale Leberfunktionstests
- Lebererkrankung, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin einhergehen kann

- allergische Reaktion, einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- hohe Blutzuckerwerte
- verstärkte Muskelsteifigkeit
- Hautreaktion mit Rötung und Abschälung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund
- juckender Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Nicht bekannt

- steife Gliedmaßen und zitternde Hände.

Valsartan

Nicht bekannt

- auffällige Werte bei Untersuchung der roten Blutkörperchen
- niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen
- Anstieg des Kaliumwerts im Blut
- Anstieg des Kreatininwerts im Blut
- abnormale Leberfunktionstests
- allergische Reaktion einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- Muskelschmerzen
- stark verminderte Harnmenge
- Juckreiz
- Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Hydrochlorothiazid

Sehr häufig

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- Zucker im Harn
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Störungen der Nierenfunktion

Sehr selten

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie, abnormer Abbau von roten Blutkörperchen entweder in den Blutgefäßen oder anderswo im Körper)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und –krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot, Lungenödem, Lungenentzündung)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematoses)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt

- Schwäche, Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- Atemlosigkeit
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- Fieber (Pyrexie)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST IMPRIDA HCT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie Imprida HCT nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Fälschung aufweist.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Imprida HCT enthält

- Die Wirkstoffe von Imprida HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb).

Wie Imprida HCT aussieht und Inhalt der Packung

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VEL“ auf der anderen Seite.

Imprida HCT ist in Packungen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten, in Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten (bestehend aus 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten oder aus 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten) sowie in Krankenhauspackungen mit 56, 98 oder 280 Tabletten in Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Imprida HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Imprida HCT beachten?
3. Wie ist Imprida HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imprida HCT aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IMPRIDA HCT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Imprida HCT Tabletten enthalten drei Substanzen: Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede dieser Substanzen hilft, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren.

- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Calcium-Kanal-Blocker“ genannt werden. Amlodipin stoppt den Einstrom von Calcium in die Wand der Blutgefäße. Dies verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen.
- Valsartan gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten“ genannt werden. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die Blutgefäße verengt, sich zu verengen und dadurch den Blutdruck steigert. Valsartan wirkt, indem es die Effekte von Angiotensin II blockiert.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Als Ergebnis aller drei Wirkmechanismen erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird verringert.

Imprida HCT wird zur Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid einnehmen und für die es nützlich sein könnte, alle drei Wirkstoffe in einer einzigen Tablette einzunehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IMPRIDA HCT BEACHTEN?

Imprida HCT darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Imprida HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Abkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Brustraums oder der Harnwege) oder einen der sonstigen Bestandteile von Imprida HCT sind (siehe Abschnitt 6, „Was Imprida HCT enthält“).
Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine Zerstörung der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber (biliäre Zirrhose), welche zu einer Ansammlung der Galle in der Leber (Cholestase) führt, haben.
- wenn Sie **schwere** Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).

Wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Imprida HCT ist erforderlich,

- wenn die Menge an Kalium oder Magnesium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, abweichendem Herzrhythmus).
- wenn die Menge an Natrium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Müdigkeit, Verwirrung, Muskelzucken, Krämpfe).
- wenn die Menge an Calcium in Ihrem Blut hoch ist (mit oder ohne Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, häufiges Harnlassen, Durst, Muskelschwäche und -zucken).
- wenn Sie Arzneimittel oder Substanzen einnehmen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann notwendig sein, die Menge an Kalium in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen zu bestimmen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben, eine Nierentransplantation erhalten haben oder wenn Ihre Nierenarterien verengt sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie an Herzschwäche oder koronarer Herzkrankheit leiden oder gelitten haben, besonders wenn Sie die Höchstdosis von Imprida HCT einnehmen (10 mg/320 mg/25 mg).
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Verengung der Herzklappen (so genannte „Aorten- oder Mitralklappenstenose“) haben oder dass die Dicke Ihres Herzmuskels krankhaft erhöht ist (sogenannte „obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie“).
- wenn Sie an Aldosteronismus leiden, einer Erkrankung, bei der die Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron produzieren. Die Anwendung von Imprida HCT wird in diesem Fall nicht empfohlen.
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematodes (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt) erkrankt sind.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.

- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel oder Diuretika („Wassertabletten“) aufgetreten ist, besonders wenn Sie an Asthma und Allergien leiden.
- wenn Sie krank waren (Erbrechen oder Durchfall).
- wenn während der Behandlung mit Imprida HCT Schwindel und/oder Ohnmachtsanfälle auftreten, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Einnahme von Imprida HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Imprida HCT wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Imprida HCT wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Imprida HCT und ältere Menschen (ab einem Alter von 65 Jahren)

Menschen in einem Alter von 65 Jahren und darüber können die gleiche Dosis von Imprida HCT einnehmen wie andere Erwachsene. Es ist genau so einzunehmen, wie Sie bisher bereits die drei Arzneistoffe, die Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid heißen, eingenommen haben. Ältere Patienten, insbesondere wenn sie die Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) einnehmen, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen.

Bei Anwendung von Imprida HCT mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen. In einigen Fällen müssen Sie vielleicht die Einnahme eines der Medikamente beenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Nehmen Sie Imprida HCT nicht zusammen ein mit:

- Lithium (einem Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird);
- Arzneimitteln oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- Alkohol, Schlafmitteln und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen);
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird);
- anticholinergen Wirkstoffen (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen, wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden);
- krampflösenden Arzneimitteln und stimmungsstabilisierenden Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung verwendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon);
- Colestyramin, Colestipol oder anderen Ionenaustauscherharzen (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden);
- Simvastatin (Arzneimittel zur Kontrolle hoher Cholesterinspiegel);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Organtransplantationen eingesetzt wird, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen dient, z. B. von rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis);
- zytotoxischen Arzneimitteln (zur Krebsbehandlung), wie Methotrexat oder Cyclophosphamid;
- Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen);
- Verapamil, Diltiazem (Herz-Arzneimittel);
- jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden);
- Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline);
- Arzneimitteln zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol;
- Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können (Beta-Blocker, Diazoxid);
- Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Amphotericin oder Penicillin G;
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln wie Adrenalin oder Noradrenalin;
- Arzneimitteln, die bei HIV/AIDS (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) angewendet werden;
- Arzneimitteln, die bei Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimitteln, die bei Geschwüren und Entzündung der Speiseröhre eingesetzt werden (Carbenoxolon);
- Arzneimitteln, die zur Schmerzlinderung oder Entzündungshemmung eingesetzt werden, insbesondere nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer);
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen);
- Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Substanzen, die „Vasodilatoren“ genannt werden;
- anderen Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyldopa;
- Rifampicin (wird beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (Infusion für schwere Körpertemperatur-Abnormalitäten);
- Vitamin D und Calciumsalzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck zu weit sinkt, und/oder die Gefahr von Schwindel oder Ohnmacht erhöhen.

Bei Einnahme von Imprida HCT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Grapefruit und Grapefruitsaft sollten nicht von Personen konsumiert werden, die Imprida HCT einnehmen. Dies ist so, da Grapefruit und Grapefruitsaft zu einem Anstieg des Wirkstoffs Amlodipin im Blut führen können, was zu einem unvorhersehbaren Anstieg des blutdrucksenkenden Effekts von Imprida HCT führen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Imprida HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Imprida HCT in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Imprida HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Imprida HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es zu früh auf die Welt gekommen ist.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann wie viele andere blutdrucksenkende Medikamente ein Schwindelgefühl verursachen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST IMPRIDA HCT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Imprida immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Dies hilft Ihnen, die beste Wirkung zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Die übliche Dosis von Imprida HCT beträgt **eine Tablette** pro Tag.

- Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden, am besten morgens.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Imprida HCT nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Imprida HCT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Imprida HCT Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Ihnen dies auffällt, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Imprida HCT abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlimmern. Beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Menschen mit hohem Blutdruck bemerken oft keinerlei Anzeichen des Problems. Viele fühlen sich gesund. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel genau nach Vorschrift Ihres Arztes einnehmen, um die besten Behandlungsergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu senken. Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Imprida HCT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit einer bestimmten Häufigkeit auftreten, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind:

sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Patienten

häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Patienten

gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1.000 Patienten

selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Patienten

sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Patienten

nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Suchen Sie beim Auftreten der folgenden Beschwerden unverzüglich Ihren Arzt auf:

Häufig

- Schwindel
- niedriger Blutdruck (Ohnmachtsgefühl, Benommenheit, plötzlicher Bewusstseinsverlust)

Gelegentlich

- stark verminderte Harnmenge (verringerte Nierenfunktion)

Selten

- spontane Blutungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Leberfunktionsstörungen

Sehr selten

- allergische Reaktion mit Beschwerden wie Ausschlag, Juckreiz
- Angioödem: Anschwellen von Gesicht, Lippen oder Zunge, Atembeschwerden
- drückende/feste Schmerzen in der Brust, die stärker werden oder nicht aufhören
- Schwäche, blaue Flecken, Fieber und häufige Infektionen
- Steifheit

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Imprida HCT:

Häufig

- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Müdigkeit
- Schwellungen
- niedrige Kaliumwerte im Blut
- Kopfschmerzen
- häufiger Harndrang

Gelegentlich

- beschleunigter Herzschlag
- Drehschwindel
- Sehstörungen
- Unwohlsein im Magen
- Schmerzen im Brustkorb
- Anstieg von Harnstoffstickstoff-, Kreatinin- und Harnsäure im Blut
- hohe Konzentrationen von Calcium, Fetten oder Natrium im Blut
- Abnahme des Kaliumwerts im Blut
- Mundgeruch
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Gewichtszunahme
- Appetitverlust
- Geschmacksstörungen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschwellung
- Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen
- Gliederschmerzen
- Unfähigkeit, normal zu stehen oder zu gehen
- Schwäche
- Koordinationsstörungen
- Schwindel nach dem Aufrichten oder nach körperlicher Anstrengung
- Energiemangel
- Schlafstörungen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Neuropathie
- Schläfrigkeit
- plötzlicher, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen
- Impotenz

- Husten
- Atemnot
- Halsreizung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Schwellung, Rötung und Schmerzen entlang einer Vene
- Hautrötung
- Zittern

Nicht bekannt

- Änderungen in Bluttests für die Nierenfunktion, Erhöhung des Kaliums in Ihrem Blut, niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen.

Nebenwirkungen, die unter Amlodipin, Valsartan bzw. Hydrochlorothiazid als Einzelwirkstoffe berichtet, jedoch unter Imprida HCT nicht oder mit höherer Häufigkeit beobachtet werden:

Amlodipin

Häufig

- Herzklopfen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit; Schläfrigkeit
- Hitzewallungen

Gelegentlich

- klingelnde Ohrgeräusche
- Veränderung der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen
- Gewichtsabnahme
- Gelenkschmerzen
- Zittern
- Stimmungsschwankungen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtliches Wasserlassen
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- laufende Nase
- Haarausfall
- Hautausschlag
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Ausschlag
- Verfärbung der Haut

Sehr selten

- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Herzinfarkt
- Entzündung der Magenschleimhaut oder der Bauchspeicheldrüse, Zahnfleischwucherungen, abnormale Leberfunktionstests
- Lebererkrankung, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin einhergehen kann

- allergische Reaktion, einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- hohe Blutzuckerwerte
- verstärkte Muskelsteifigkeit
- Hautreaktion mit Rötung und Abschälung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund
- juckender Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Nicht bekannt

- steife Gliedmaßen und zitternde Hände.

Valsartan

Nicht bekannt

- auffällige Werte bei Untersuchung der roten Blutkörperchen
- niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen
- Anstieg des Kaliumwerts im Blut
- Anstieg des Kreatininwerts im Blut
- abnormale Leberfunktionstests
- allergische Reaktion einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- Muskelschmerzen
- stark verminderte Harnmenge
- Juckreiz
- Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Hydrochlorothiazid

Sehr häufig

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- Zucker im Harn
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechsellzustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Störungen der Nierenfunktion

Sehr selten

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie, abnormer Abbau von roten Blutkörperchen entweder in den Blutgefäßen oder anderswo im Körper)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und –krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot, Lungenödem, Lungenentzündung)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt

- Schwäche, Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- Atemlosigkeit
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- Fieber (Pyrexie)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST IMPRIDA HCT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie Imprida HCT nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Fälschung aufweist.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Imprida HCT enthält

- Die Wirkstoffe von Imprida HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb).

Wie Imprida HCT aussieht und Inhalt der Packung

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten sind braun-gelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VHL“ auf der anderen Seite.

Imprida HCT ist in Packungen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten, in Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten (bestehend aus 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten oder aus 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten) sowie in Krankenhauspackungen mit 56, 98 oder 280 Tabletten in Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Imprida HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Imprida HCT beachten?
3. Wie ist Imprida HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imprida HCT aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST IMPRIDA HCT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Imprida HCT Tabletten enthalten drei Substanzen: Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede dieser Substanzen hilft, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren.

- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Calcium-Kanal-Blocker“ genannt werden. Amlodipin stoppt den Einstrom von Calcium in die Wand der Blutgefäße. Dies verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen.
- Valsartan gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten“ genannt werden. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die Blutgefäße verengt, sich zu verengen und dadurch den Blutdruck steigert. Valsartan wirkt, indem es die Effekte von Angiotensin II blockiert.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Als Ergebnis aller drei Wirkmechanismen erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird verringert.

Imprida HCT wird zur Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten angewendet, die bereits Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid einnehmen und für die es nützlich sein könnte, alle drei Wirkstoffe in einer einzigen Tablette einzunehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON IMPRIDA HCT BEACHTEN?

Imprida HCT darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind (Imprida HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Abkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Brustraums oder der Harnwege) oder einen der sonstigen Bestandteile von Imprida HCT sind (siehe Abschnitt 6, „Was Imprida HCT enthält“).
Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine Zerstörung der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber (biliäre Zirrhose), welche zu einer Ansammlung der Galle in der Leber (Cholestase) führt, haben.
- wenn Sie **schwere** Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).

Wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Imprida HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Imprida HCT ist erforderlich,

- wenn die Menge an Kalium oder Magnesium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, abweichendem Herzrhythmus).
- wenn die Menge an Natrium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Müdigkeit, Verwirrung, Muskelzucken, Krämpfe).
- wenn die Menge an Calcium in Ihrem Blut hoch ist (mit oder ohne Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, häufiges Harnlassen, Durst, Muskelschwäche und -zucken).
- wenn Sie Arzneimittel oder Substanzen einnehmen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann notwendig sein, die Menge an Kalium in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen zu bestimmen.
- wenn Sie Nierenprobleme haben, eine Nierentransplantation erhalten haben oder wenn Ihre Nierenarterien verengt sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie an Herzschwäche oder koronarer Herzkrankheit leiden oder gelitten haben, besonders wenn Sie die Höchstdosis von Imprida HCT einnehmen (10 mg/320 mg/25 mg).
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Verengung der Herzklappen (so genannte „Aorten- oder Mitralklappenstenose“) haben oder dass die Dicke Ihres Herzmuskels krankhaft erhöht ist (sogenannte „obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie“).
- wenn Sie an Aldosteronismus leiden, einer Erkrankung, bei der die Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron produzieren. Die Anwendung von Imprida HCT wird in diesem Fall nicht empfohlen.
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematodes (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt) erkrankt sind.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.

- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel oder Diuretika („Wassertabletten“) aufgetreten ist, besonders wenn Sie an Asthma und Allergien leiden.
- wenn Sie krank waren (Erbrechen oder Durchfall).
- wenn während der Behandlung mit Imprida HCT Schwindel und/oder Ohnmachtsanfälle auftreten, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Einnahme von Imprida HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Imprida HCT wird in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht empfohlen, und es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Imprida HCT wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Imprida HCT und ältere Menschen (ab einem Alter von 65 Jahren)

Menschen in einem Alter von 65 Jahren und darüber können die gleiche Dosis von Imprida HCT einnehmen wie andere Erwachsene. Es ist genau so einzunehmen, wie Sie bisher bereits die drei Arzneistoffe, die Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid heißen, eingenommen haben. Ältere Patienten, insbesondere wenn sie die Höchstdosis von Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) einnehmen, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen.

Bei Anwendung von Imprida HCT mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis ändern oder andere Vorsichtsmaßnahmen treffen. In einigen Fällen müssen Sie vielleicht die Einnahme eines der Medikamente beenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Nehmen Sie Imprida HCT nicht zusammen ein mit:

- Lithium (einem Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird);
- Arzneimitteln oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- Alkohol, Schlafmitteln und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen);
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird);
- anticholinergen Wirkstoffen (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen, wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden);
- krampflösenden Arzneimitteln und stimmungsstabilisierenden Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung verwendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon);
- Colestyramin, Colestipol oder anderen Ionenaustauscherharzen (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden);
- Simvastatin (Arzneimittel zur Kontrolle hoher Cholesterinspiegel);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Organtransplantationen eingesetzt wird, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen dient, z. B. von rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis);
- zytotoxischen Arzneimitteln (zur Krebsbehandlung), wie Methotrexat oder Cyclophosphamid;
- Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen);
- Verapamil, Diltiazem (Herz-Arzneimittel);
- jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden);
- Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline);
- Arzneimitteln zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol;
- Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können (Beta-Blocker, Diazoxid);
- Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Amphotericin oder Penicillin G;
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln wie Adrenalin oder Noradrenalin;
- Arzneimitteln, die bei HIV/AIDS (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) angewendet werden;
- Arzneimitteln, die bei Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimitteln, die bei Geschwüren und Entzündung der Speiseröhre eingesetzt werden (Carbenoxolon);
- Arzneimitteln, die zur Schmerzlinderung oder Entzündungshemmung eingesetzt werden, insbesondere nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer);
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen);
- Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Substanzen, die „Vasodilatoren“ genannt werden;
- anderen Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck einschließlich Methyl dopa;
- Rifampicin (wird beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (Infusion für schwere Körpertemperatur-Abnormalitäten);
- Vitamin D und Calciumsalzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck zu weit sinkt, und/oder die Gefahr von Schwindel oder Ohnmacht erhöhen.

Bei Einnahme von Imprida HCT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Grapefruit und Grapefruitsaft sollten nicht von Personen konsumiert werden, die Imprida HCT einnehmen. Dies ist so, da Grapefruit und Grapefruitsaft zu einem Anstieg des Wirkstoffs Amlodipin im Blut führen können, was zu einem unvorhersehbaren Anstieg des blutdrucksenkenden Effekts von Imprida HCT führen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Imprida HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Imprida HCT in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Imprida HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Imprida HCT in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Imprida HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es zu früh auf die Welt gekommen ist.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann wie viele andere blutdrucksenkende Medikamente ein Schwindelgefühl verursachen. Wenn dies bei Ihnen auftritt, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST IMPRIDA HCT EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Imprida immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Dies hilft Ihnen, die beste Wirkung zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Die übliche Dosis von Imprida HCT beträgt **eine Tablette** pro Tag.

- Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden, am besten morgens.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Imprida HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Imprida HCT nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis empfehlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Imprida HCT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Imprida HCT Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Ihnen dies auffällt, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Imprida HCT abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Imprida HCT abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlimmern. Beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Menschen mit hohem Blutdruck bemerken oft keinerlei Anzeichen des Problems. Viele fühlen sich gesund. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel genau nach Vorschrift Ihres Arztes einnehmen, um die besten Behandlungsergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu senken. Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Imprida HCT Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit einer bestimmten Häufigkeit auftreten, wobei die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert sind:

sehr häufig: betrifft mehr als 1 von 10 Patienten

häufig: betrifft 1 bis 10 von 100 Patienten

gelegentlich: betrifft 1 bis 10 von 1.000 Patienten

selten: betrifft 1 bis 10 von 10.000 Patienten

sehr selten: betrifft weniger als 1 von 10.000 Patienten

nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Suchen Sie beim Auftreten der folgenden Beschwerden unverzüglich Ihren Arzt auf:

Häufig

- Schwindel
- niedriger Blutdruck (Ohnmachtsgefühl, Benommenheit, plötzlicher Bewusstseinsverlust)

Gelegentlich

- stark verminderte Harnmenge (verringerte Nierenfunktion)

Selten

- spontane Blutungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Leberfunktionsstörungen

Sehr selten

- allergische Reaktion mit Beschwerden wie Ausschlag, Juckreiz
- Angioödem: Anschwellen von Gesicht, Lippen oder Zunge, Atembeschwerden
- drückende/feste Schmerzen in der Brust, die stärker werden oder nicht aufhören
- Schwäche, blaue Flecken, Fieber und häufige Infektionen
- Steifheit

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Imprida HCT:

Häufig

- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Müdigkeit
- Schwellungen
- niedrige Kaliumwerte im Blut
- Kopfschmerzen
- häufiger Harndrang

Gelegentlich

- beschleunigter Herzschlag
- Drehschwindel
- Sehstörungen
- Unwohlsein im Magen
- Schmerzen im Brustkorb
- Anstieg von Harnstoffstickstoff-, Kreatinin- und Harnsäure im Blut
- hohe Konzentrationen von Calcium, Fetten oder Natrium im Blut
- Abnahme des Kaliumwerts im Blut
- Mundgeruch
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Gewichtszunahme
- Appetitverlust
- Geschmacksstörungen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschwellung
- Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen
- Gliederschmerzen
- Unfähigkeit, normal zu stehen oder zu gehen
- Schwäche
- Koordinationsstörungen
- Schwindel nach dem Aufrichten oder nach körperlicher Anstrengung
- Energiemangel
- Schlafstörungen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Neuropathie
- Schläfrigkeit
- plötzlicher, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen
- Impotenz

- Husten
- Atemnot
- Halsreizung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Schwellung, Rötung und Schmerzen entlang einer Vene
- Hautrötung
- Zittern

Nicht bekannt

- Änderungen in Bluttests für die Nierenfunktion, Erhöhung des Kaliums in Ihrem Blut, niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen.

Nebenwirkungen, die unter Amlodipin, Valsartan bzw. Hydrochlorothiazid als Einzelwirkstoffe berichtet, jedoch unter Imprida HCT nicht oder mit höherer Häufigkeit beobachtet werden:

Amlodipin

Häufig

- Herzklopfen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit; Schläfrigkeit
- Hitzewallungen

Gelegentlich

- klingelnde Ohrgeräusche
- Veränderung der Stuhlgewohnheiten
- Schmerzen
- Gewichtsabnahme
- Gelenkschmerzen
- Zittern
- Stimmungsschwankungen
- Störungen beim Wasserlassen
- nächtliches Wasserlassen
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- laufende Nase
- Haarausfall
- Hautausschlag
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Ausschlag
- Verfärbung der Haut

Sehr selten

- niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Herzinfarkt
- Entzündung der Magenschleimhaut oder der Bauchspeicheldrüse, Zahnfleischwucherungen, abnormale Leberfunktionstests
- Lebererkrankung, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin einhergehen kann

- allergische Reaktion, einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- hohe Blutzuckerwerte
- verstärkte Muskelsteifigkeit
- Hautreaktion mit Rötung und Abschälung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund
- juckender Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Nicht bekannt

- steife Gliedmaßen und zitternde Hände.

Valsartan

Nicht bekannt

- auffällige Werte bei Untersuchung der roten Blutkörperchen
- niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen
- Anstieg des Kaliumwerts im Blut
- Anstieg des Kreatininwerts im Blut
- abnormale Leberfunktionstests
- allergische Reaktion einschließlich Schwellung tiefer in der Haut und Atembeschwerden
- Muskelschmerzen
- stark verminderte Harnmenge
- Juckreiz
- Ausschlag
- Entzündung der Blutgefäße

Hydrochlorothiazid

Sehr häufig

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

Häufig

- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

Selten

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- Zucker im Harn
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- traurige Stimmung (Depression)
- unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Störungen der Nierenfunktion

Sehr selten

- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie, abnormer Abbau von roten Blutkörperchen entweder in den Blutgefäßen oder anderswo im Körper)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und –krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel (Überempfindlichkeitsreaktion)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot, Lungenödem, Lungenentzündung)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematodes)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

Nicht bekannt

- Schwäche, Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- Atemlosigkeit
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- Fieber (Pyrexie)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST IMPRIDA HCT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie Imprida HCT nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Fälschung aufweist.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Imprida HCT enthält

- Die Wirkstoffe von Imprida HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb).

Wie Imprida HCT aussieht und Inhalt der Packung

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten sind braun-gelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VFL“ auf der anderen Seite.

Imprida HCT ist in Packungen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten, in Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten (bestehend aus 4 Faltschachteln zu je 70 Tabletten oder aus 20 Faltschachteln zu je 14 Tabletten) sowie in Krankenhauspackungen mit 56, 98 oder 280 Tabletten in Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.