

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Valged, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VCL“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüpertensiooni asendusravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on adekvaatse kontrolli all, kasutades kombinatsioonravi amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga (HCT), mida võetakse kas kolme eraldi preparaadina või kahte toimeainet sisaldava preparaadi ja ühte toimeainet sisaldava preparaadina.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Imprida HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult hommikul võetuna.

Enne Imprida HCT'le üleminekut peaks patsientide seisund olema samaaegselt võetavate üksikute komponentide püsivate annustega kontrolli all. Üleminekul peaks Imprida HCT annus põhinema kombinatsiooni üksikute komponentide annustel.

Imprida HCT maksimaalne soovitatav annus on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT kasutamine vastunäidustatud anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3) ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate* (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei sobi Imprida HCT sellele patsientide rühmale (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### *Südamepuudulikkus ja koronaartõbi*

Imprida HCT, iseäranis maksimaalses annuses, kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientidel on piiratud. Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, iseäranis Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Lapsed*

Imprida HCT kasutamine lastel (alla 18-aastastel patsientidel) ei ole primaarse hüpertensiooni näidustusel asjakohane.

### Manustamisviis

Imprida HCT tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette tuleks neelata tervelt koos veega iga päev ühel ja samal ajal, eelistatult hommikul.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide, dihidropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarse filtratsiooni määr GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuuria ja dialüüsipatsiendid.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Ülemäärast vererõhu langust (sh ortostaatilist hüpotensiooni) täheldati 1,7% patsientidest, kes said Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg), võrreldes 1,8%-ga valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (320 mg/25 mg), 0,4%-ga amlodipiini/valsartaani (10 mg/320 mg) ja 0,2%-ga hüdroklorotiasiidiga/amlodipiini (25 mg/10 mg) saanud patsientidel kontrollitud uuringus mõõduka kuni raske komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel.

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Imprida HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Imprida HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

Kui Imprida HCT kasutamise ajal tekib ülemäärane vererõhu langus, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT kontrollitud uuringus 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi vastupidised toimed seerumi kaaliumsisaldusele ligikaudu tasakaalustasid teineteist paljudel patsientidel. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Regulaarsete intervallide järel tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.

Võimalike elektrolüütide tasakaaluhäirete tuvastamiseks tuleks kindlaksmääratud intervallidega teostada seerumi elektrolüütide ja kaaliumi perioodilist määramist, iseäranis nende patsientide puhul, kellel esinevad muud riskifaktorid, nagu neerufunktsiooni häire, teiste ravimite tarvitamine või elektrolüütide tasakaalu häire anamneesis.

#### *Valsartaan*

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Ravi Imprida HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Imprida HCT manustamine lõpetada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloremilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Imprida HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

### Neerukahjustus

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Imprida HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, (sealhulgas kaaliumi), kreatiniini ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Imprida HCT annust muuta.

### Neeruarteri stenoos

Puuduvad andmed Imprida HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel.

### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid Imprida HCT kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga, samal ajal kui amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei ole Imprida HCT selle patsiendigrupi jaoks sobiv (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Südamepuudulikkus ja koronaartõbi

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg, sest nende patsientide kohta saadud andmed on piiratud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide ravimisel.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse ajal. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse korral tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata Imprida HCT'd sellele patsiendigrupile.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihaiguse sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral. Hüdroklorotiasiidi toimele võib suureneva kusihaiguse sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Imprida HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Imprida HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Imprida HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

#### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

#### Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

Eakad (65-aastased ja vanemad) Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, eriti Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Imprida HCT'ga ei ole läbi viidud formaalseid koostoimete uuringuid teiste ravimitega. Seega on antud lõigus toodud ainult informatsioon üksikute toimeainete teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Samas on tähtis arvestada sellega, et Imprida HCT võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	Liitium	AKE inhibiitorite ja tiasiidide (nagu hüdroklorotiasiidi) samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Vaatamata valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemuse puudumisele ei soovitata seda kombinatsiooni kasutada. Kui nende ravimite kooskasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
Valsartaan	Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained	Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga peetakse vajalikuks, soovitatakse sageli kontrollida plasma kaaliumisisaldust.
Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Amlodipiin	<i>CYP3A4 inhibiitorid</i> (st ketokonasool, itrakonasool, ritonavir)	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
	<i>CYP3A4 indutseerijad</i> (antikongulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)	Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.
	<i>Simvastatiin</i>	Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

	<i>Dantroleen (infusioon)</i>	Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	<i>Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhappe (&gt;3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd</i>	Samaaegselt manustatuna võivad MSPVA'd vähendada nii angiotensiin II antagonistide ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivset toimet. Peale selle võib Imprida HCT ja MSPVA'te samaaegsel kasutamisel tekkida neerufunktsiooni halvenemine ning kaaliumi kontsentratsiooni tõus seerumis. Seetõttu on ravikuuri alguses soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja ühtlasi säilitada adekvaatne vedelikubilanss.
Valsartaan	<i>Tagasihaarde transporteri inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporteri inhibiitorid (ritonaviir)</i>	Inimese maksakoel läbi viidud <i>in vitro</i> uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.
Hüdroklorotiasiid	<i>Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained</i>	Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.
	<i>Amantadiin</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.
	<i>Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid</i>	Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneeda seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.
	<i>Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)</i> – <i>Metformiin</i>	Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine.  Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.



<i>Beeta-blokaatorid ja diasoksiid</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.
<i>Tsütotoksilised ravimid</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet
<i>Digitaalise glükosiidid</i>	Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalisest põhjustatud südame rütmihäirete teket.
<i>Joodi sisaldavad kontrastained</i>	Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
<i>Ioonvahetusvaigud</i>	Kolestüramiin või kolestüpool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.
<i>Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet võivad suurendada samaaegne kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaatide või antiarütmikumide manustamine. Kui neid ravimeid määratakse koos amlodipiini /valsartaani /hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.
<i>Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
<i>Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke</i>	Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda <i>torsades de pointes</i> 'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

<i>Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)</i>	Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.
<i>Metüüldopa</i>	Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
<i>Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.
<i>Teised antihüpertensiivsed ravimid</i>	Tiasiidid tugevdavad teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt guanetidiin, metüüldopa, beetablokaatorid, vasodilataatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid [ARBid] ja reniini otsesed inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet.
<i>Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)</i>	Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.
<i>D-vitamiin ja kaltsiumisoolad</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentsioneerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukstes.

#### Koostoimed puuduvad

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan	<i>Muud</i> (tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid)	Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.  Mõnedel nendest ravimitest võib olla koostoimeid Imprida HCT's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimeid).
Amlodipiin	<i>Muud</i>	Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja tsüklosporiini farmakokineetikas.

## 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

#### *Valsartaan*

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleks ultraheli abil kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Puudub kogemus Imprida HCT kasutamise kohta rasedatel naistel. Tuginedes toimeainete olemasolevatele andmetele ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ja on vastunäidustatud teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puuduvad andmed valsartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni. Imprida HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Imprida HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik. Üle tuleks minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

## Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud Imprida HCT'ga.

### *Valsartaan*

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg patsienti).

### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et aeg-ajalt võib tekkida peeringlus või väsimus.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud Imprida HCT ohutusprofiil põhineb Imprida HCT'ga läbi viidud kliinilistel uuringutel ja üksikkomponentide, amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi teadaolevatel ohutusomadustel.

### Informatsioon Imprida HCT kohta

Imprida HCT ohutust maksimaalse annuse 10 mg/320 mg/25 mg kasutamisel on hinnatud ühes kontrollitud lühiajalises (8 nädalat) kliinilises uuringus 2271 patsiendil, kellest 582 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged ja mööduvad ning vajasis vaid harva ravi katkestamist. Selles aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus olid kõige sagedasemad Imprida HCT-ravi katkestamise põhjused peeringlus ja hüpotensioon (0,7%).

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus ei täheldatud kolmikravi kasutamisel olulisi uusi või ettenägematuid kõrvaltoimeid võrreldes monoterapia või kaksikravi komponentide teadaolevate toimetega.

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus Imprida HCT puhul täheldatud laboratoorsete näitajate muutused olid kerged ja kooskõlas üksikkomponentide farmakoloogilise toimetehhanismiga. Valsartaani olemasolu kolmikkombinatsioonis vähendas hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet.

Järgmisi MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud Imprida HCT (amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid) ning amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel.

Väga sage:  $\geq 1/10$ ; sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv:  $< 1/10\ 000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Imprida HCT	Amlodipiin	Valsartaan	HCT
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon	--	--	--	Väga harv
	Hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus	--	--	Teadmata	--
	Hemolüütiline aneemia	--	--	--	Väga harv
	Leukopeenia	--	Väga harv	--	Väga harv
	Neutropeenia	--	--	Teadmata	--
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata	Harv
	Aplastiline aneemia	--	--	--	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	--	Väga harv	Teadmata	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperkaltseemia	Aeg-ajalt	--	--	Harv
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--	Harv
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos	--	--	--	Väga harv
	Hüpokaleemia	Sage	--	--	Väga sage
	Hüpomagneesiumseemia	--	--	--	Sage
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine	--	--	--	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	--	--	Harv
	Unetus/unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Meeleolu muutused	--	Aeg-ajalt	--	
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pearinglus	Sage	Sage	--	Harv
	Posturaalne pearinglus, pingutusel tekkinud pearinglus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--	--
	Peavalu	Sage	Sage	--	Harv
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--	--
	Letargia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	Aeg-ajalt	Väga harv	--	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--	--
	Minestus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--	--
Silma kahjustused	Äge suletud nurga glaukoom	--	--	--	Teadmata
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kohin kõrvus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Vertiigo	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt	--

Südame häired	Südamepekslemine	--	Sage	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--	Harv
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--	--
	Hüpotensioon	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Flebiit, tromboflebiit	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt	--
	Hingeldus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit	--	--	--	Väga harv
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kurguärritus	Aeg-ajalt	--	--	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	Harv
	Halb hingeõhk	Aeg-ajalt	--	--	--
	Sooletegevuse muutused	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhukinnisus	--	--	--	Harv
	Söögiisu vähenemine	--	--	--	Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Düspepsia	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Gastriit	--	Väga harv	--	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--	Sage
	Pankreatiit	--	Väga harv	--	Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kaasa arvatud seerumi biliubiinisisalduse tõus	--	Väga harv	Teadmata
Hepatiit		--	Väga harv	--	--
Intrahepaatiline kolestaas, ikterus		--	Väga harv	--	Harv

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata	--
	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine	--	--	--	Väga harv
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--	Teadmata
	Eksanteem	--	Aeg-ajalt	--	--
	Liighigistus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Valgustundlikkusreaktsioon *	--	--	--	Harv
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Lööve	--	Aeg-ajalt	Teadmata	Sage
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	--	Väga harv	--	Sage
	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs	--	--	--	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Liigese turse	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	--	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Seerumi kreatiniinitaseme tõus	Aeg-ajalt	--	Teadmata	--
	Urineerimishäired		Aeg-ajalt		
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pollakisuuria	Sage	Aeg-ajalt		
	Neerufunktsiooni häire	--	--	--	Teadmata
	Äge neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	--	--	Teadmata
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata	Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Günekomastia		Aeg-ajalt	--	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Käimisvõimetus, kõnnaku häired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Tursed	Sage	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pürektsia	--	--	--	Teadmata

Uuringud	Lipiidide sisalduse suurenemine		--		Väga sage
	Vere ureaalämmastiku taseme tõus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kusi happesisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	--	--	
	Glükosuuria				Harv
	Seerumi kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Seerumi kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata	--
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--	--

\* Vt lõik 4.4 Valgustundlikkus

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Imprida HCT üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud märkimisväärse ja potentsiaalselt pikaajalise süsteemse hüpotensiooni juhtusid, sh surmaga lõppevat šokki.

### Ravi

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sageda monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

#### *Amlodipiin*

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Valsartaan*

Valsartaan ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja hüpovoleemiaga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ei ole kindlaks tehtud, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid (valsartaan), kombinatsioonid dihüdropüridiini derivaatidega (amlodipiin) ja tiasiiddiureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09DX01 valsartaan, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid.

Imprida HCT sisaldab kolme antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toime mehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma ning hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT'd uuriti topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hüpertensiivsetel patsientidel. Kokku said 2271 mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (keskmine ravieelne süstoolne/diastoolne vererõhk oli 170/107 mmHg) patsienti raviks amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi annuses 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hüdroklorotiasiidi annuses 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani annuses 10 mg/320 mg või hüdroklorotiasiidi/amlodipiini annuses 25 mg/10 mg. Uuringu alguses määrati patsientidele väiksemad kombinatsioonravi annused, mida tiitriti raviannuseni 2. nädalaks.

8. nädalal oli süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine langus 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg valsartaani/hüdroklorotiasiidi, 33,5/21,5 mmHg amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul. Kombineeritud kolmikravi oli diastoolse ja süstoolse vererõhu langetamisel statistiliselt parem kõigist kolmest kombineeritud kaksikravist. Süstoolse/diastoolse vererõhu langus oli Imprida HCT puhul 7,6/5,0 mmHg suurem kui valsartaani/hüdroklorotiasiidi, 6,2/3,3 mmHg suurem kui amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg suurem kui amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kasutamisel. Täielik vererõhku langetav toime saavutati 2 nädalat pärast Imprida HCT maksimaalse annuse kasutamist. Statistiliselt suurem protsent patsiente saavutas kontrolli vererõhu väärtuste üle (<140/90 mmHg) Imprida HCT puhul (71%) võrreldes kolme kombineeritud kaksikraviga (45...54%) ( $p < 0,0001$ ).

283 patsiendi alagrupis, kellel mõõdeti vererõhku ambulatoorselt, täheldati 24-tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu kliiniliselt ja statistiliselt suuremat langust kombineeritud kolmikravi kui valsartaani/hüdroklorotiasiidi, valsartaani/amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi/amlodipiini kasutamisel.

#### *Amlodipiin*

Imprida HCT amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Imprida HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel esineb primaarne hüpertensioon (vt lõik 4.2. informatsioon kasutamisel pediaatrias).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil, valsartaanil ja hüdroklorotiasiidil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Pärast Imprida HCT suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele saabusid amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 6...8 tunni, 3 tunni ja 2 tunni möödudes. Amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi imendumise kiirus ja ulatus Imprida HCT'st on samasugune nagu eraldi ravimvormidena manustamisel.

### Amlodipiin

*Imendumine:* Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

*Biotransformatsioon:* Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

*Eritumine:* Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

#### Valsartaan

*Imendumine:* Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaanil. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) umbes 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

*Jaotumine:* Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

*Biotransformatsioon:* Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

*Eritumine:* Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (umbes 83% annusest) ja uriiniga (umbes 13% annusest). Pärast veenisisest manustamist on valsartaani plasma kliirens umbes 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (umbes 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Hüdroklorotiasiid

*Imendumine:* Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on 3 korda suurem kui plasmas.

*Biotransformatsioon:* Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul.

*Eliminatsioon:* Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

#### Patsientide erigrupid

##### *Lapsed (alla 18-aastased)*

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Eakatel on valsartaani süsteemne ekspositsioon veidi suurem kui noortel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kuna kolm komponenti on võrdselt hästi talutavad noorematel ja eakatel patsientidel, on soovitatav tavaliste annustamisskeemide kasutamine (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele võib seetõttu manustada tavalise algannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Amlodipiin/Valsartaan/Hüdroklorotiasiid*

Amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, valsartaani/hüdroklorotiasiidi, amlodipiini/valsartaani ja amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (Imprida HCT) erinevatel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutusuuringud ei ole näidanud süsteemse või sihtorganile toksilise toime ilminguid, mis mõjutaksid ebasoodsalt Imprida HCT kliinilist kasutamist inimestel.

Kuni 13 nädalat kestnud prekliinilise ohutuse uuringud viidi läbi amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga rottidel. Selle kombinatsiooni kasutamine viis erütrotsüütide massi (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit ja retikulotsüüdid) oodatud vähenemiseni, seerumi urea-, kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemiseni, jukstaglomerulaarse (JG) hüperplaasia tekkeni neerudes ja fokaalsete erosioonide tekkimiseni näärmemaos rottidel. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ning need loeti farmakoloogilise toime tugevnemise ilminguteks.

Amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud genotoksilisuse või kartsinogeensuse suhtes, sest puudusid tõendid võimalikest koostoimetest nende ravimite vahel, mida on turustatud pikka aega. Samas on amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi testitud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse suhtes ning saadud negatiivsed tulemused.

## *Amlodipiin*

### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenu mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### *Valsartaan*

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnese järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuurinutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, mille puhul olid urea- ja kreatiniinisaldus suurenenud.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 4000  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blistrid. Üks blister sisaldab 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igaühes 20 pappkarpi, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.

PVC/PVDC perforeeritud üheannuselised blistrid haiglas kasutamiseks:  
Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igaühes 4 pappkarpi, millest igaüks sisaldab 70 tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/001-012

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15.10.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kahvatukollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VDL“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüpertensiooni asendusravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on adekvaatse kontrolli all, kasutades kombinatsioonravi amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga (HCT), mida võetakse kas kolme eraldi preparaadina või kahte toimeainet sisaldava preparaadi ja ühte toimeainet sisaldava preparaadina.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Imprida HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult hommikul võetuna.

Enne Imprida HCT'le üleminekut peaks patsientide seisund olema samaaegselt võetavate üksikute komponentide püsivate annustega kontrolli all. Üleminekul peaks Imprida HCT annus põhinema kombinatsiooni üksikute komponentide annustel.

Imprida HCT maksimaalne soovitatav annus on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT kasutamine vastunäidustatud anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3) ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate* (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei sobi Imprida HCT sellele patsientide rühmale (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).



### *Südamepuudulikkus ja koronaartõbi*

Imprida HCT, iseäranis maksimaalses annuses, kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientidel on piiratud. Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, iseäranis Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Lapsed*

Imprida HCT kasutamine lastel (alla 18-aastastel patsientidel) ei ole primaarse hüpertensiooni näidustusel asjakohane.

### Manustamisviis

Imprida HCT tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette tuleks neelata tervelt koos veega iga päev ühel ja samal ajal, eelistatult hommikul.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide, dihidropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarse filtratsiooni määr GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuuria ja dialüüsipatsiendid.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Ülemäärast vererõhu langust (sh ortostaatilist hüpotensiooni) täheldati 1,7% patsientidest, kes said Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg), võrreldes 1,8%-ga valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (320 mg/25 mg), 0,4%-ga amlodipiini/valsartaani (10 mg/320 mg) ja 0,2%-ga hüdroklorotiasiidiga/amlodipiini (25 mg/10 mg) saanud patsientidel kontrollitud uuringus mõõduka kuni raske komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel.

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Imprida HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Imprida HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

Kui Imprida HCT kasutamise ajal tekib ülemäärane vererõhu langus, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT kontrollitud uuringus 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi vastupidised toimed seerumi kaaliumsisaldusele ligikaudu tasakaalustasid teineteist paljudel patsientidel. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Regulaarsete intervallide järel tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.

Võimalike elektrolüütide tasakaaluhäirete tuvastamiseks tuleks kindlaksmääratud intervallidega teostada seerumi elektrolüütide ja kaaliumi perioodilist määramist, iseäranis nende patsientide puhul, kellel esinevad muud riskifaktorid, nagu neerufunktsiooni häire, teiste ravimite tarvitamine või elektrolüütide tasakaalu häire anamneesis.

#### *Valsartaan*

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Ravi Imprida HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Imprida HCT manustamine lõpetada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloremilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Imprida HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

### Neerukahjustus

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Imprida HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, (sealhulgas kaaliumi), kreatiniini ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Imprida HCT annust muuta.

### Neeruarteri stenoos

Puuduvad andmed Imprida HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel.

### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid Imprida HCT kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga, samal ajal kui amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei ole Imprida HCT selle patsiendigrupi jaoks sobiv (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Südamepuudulikkus ja koronaartõbi

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg, sest nende patsientide kohta saadud andmed on piiratud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide ravimisel.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse ajal. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse korral tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata Imprida HCT'd sellele patsiendigrupile.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihaiguse sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral. Hüdroklorotiasiidi toimel võib suureneha kusihaiguse sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Imprida HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Imprida HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Imprida HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

#### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

#### Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

Eakad (65-aastased ja vanemad) Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, eriti Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Imprida HCT'ga ei ole läbi viidud formaalseid koostoimete uuringuid teiste ravimitega. Seega on antud lõigus toodud ainult informatsioon üksikute toimeainete teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Samas on tähtis arvestada sellega, et Imprida HCT võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	Liitium	AKE inhibiitorite ja tiasiidide (nagu hüdroklorotiasidi) samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Vaatamata valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemuse puudumisele ei soovitata seda kombinatsiooni kasutada. Kui nende ravimite kooskasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
Valsartaan	Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained	Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga peetakse vajalikuks, soovitatakse sageli kontrollida plasma kaaliumisisaldust.
Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Amlodipiin	<i>CYP3A4 inhibiitorid</i> (st ketokonasool, itrakonasool, ritonavir)	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
	<i>CYP3A4 indutseerijad</i> (antikongulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)	Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.
	<i>Simvastatiin</i>	Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

	<i>Dantroleen (infusioon)</i>	Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomalise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomalise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	<i>Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhappe (&gt;3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd</i>	Samaaegselt manustatuna võivad MSPVA'd vähendada nii angiotensiin II antagonistide ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivset toimet. Peale selle võib Imprida HCT ja MSPVA'te samaaegsel kasutamisel tekkida neerufunktsiooni halvenemine ning kaaliumi kontsentratsiooni tõus seerumis. Seetõttu on ravikuuri alguses soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja ühtlasi säilitada adekvaatne vedelikubilanss.
Valsartaan	<i>Tagasihaarde transporteri inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporteri inhibiitorid (ritonaviir)</i>	Inimese maksakoel läbi viidud <i>in vitro</i> uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.
Hüdroklorotiasiid	<i>Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained</i>	Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.
	<i>Amantadiin</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.
	<i>Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid</i>	Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurendada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.
	<i>Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)</i> – <i>Metformiin</i>	Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine.  Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

<i>Beeta-blokaatorid ja diasoksiid</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.
<i>Tsütotoksilised ravimid</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet
<i>Digitaalise glükosiidid</i>	Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalisest põhjustatud südame rütmihäirete teket.
<i>Joodi sisaldavad kontrastained</i>	Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
<i>Ioonvahetusvaigud</i>	Kolestüramiin või kolestüpool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.
<i>Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet võivad suurendada samaaegne kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaatide või antiarütmikumide manustamine. Kui neid ravimeid määratakse koos amlodipiini /valsartaani /hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.
<i>Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
<i>Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke</i>	Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda <i>torsades de pointes</i> 'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

<i>Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)</i>	Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.
<i>Metüüldopa</i>	Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
<i>Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.
<i>Teised antihüpertensiivsed ravimid</i>	Tiasiidid tugevdavad teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt guanetidiin, metüüldopa, beetablokaatorid, vasodilataatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid [ARBid] ja reniini otsesed inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet.
<i>Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)</i>	Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.
<i>D-vitamiin ja kaltsiumisoolad</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentsioneerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukstes.

#### Koostoimed puuduvad

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan	<i>Muud</i> (tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid)	Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.  Mõnedel nendest ravimitest võib olla koostoimeid Imprida HCT's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimeid).
Amlodipiin	<i>Muud</i>	Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja tsüklosporiini farmakokineetikas.



## 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

#### *Valsartaan*

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleks ultraheli abil kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Puudub kogemus Imprida HCT kasutamise kohta rasedatel naistel. Tuginedes toimeainete olemasolevatele andmetele ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ja on vastunäidustatud teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puuduvad andmed valsartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni. Imprida HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Imprida HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik. Üle tuleks minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

## Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud Imprida HCT'ga.

### *Valsartaan*

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg patsienti).

### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et aeg-ajalt võib tekkida peeringlus või väsimus.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud Imprida HCT ohutusprofiil põhineb Imprida HCT'ga läbi viidud kliinilistel uuringutel ja üksikkomponentide, amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi teadaolevatel ohutusomadustel.

### Informatsioon Imprida HCT kohta

Imprida HCT ohutust maksimaalse annuse 10 mg/320 mg/25 mg kasutamisel on hinnatud ühes kontrollitud lühiajalises (8 nädalat) kliinilises uuringus 2271 patsiendil, kellest 582 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged ja mööduvad ning vajasis vaid harva ravi katkestamist. Selles aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus olid kõige sagedasemad Imprida HCT-ravi katkestamise põhjused peeringlus ja hüpotensioon (0,7%).

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus ei täheldatud kolmikravi kasutamisel olulisi uusi või ettenägematuid kõrvaltoimeid võrreldes monoterapia või kaksikravi komponentide teadaolevate toimetega.

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus Imprida HCT puhul täheldatud laboratoorsete näitajate muutused olid kerged ja kooskõlas üksikkomponentide farmakoloogilise toimetehhanismiga. Valsartaani olemasolu kolmikkombinatsioonis vähendas hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet.

Järgmisi MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud Imprida HCT (amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid) ning amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel.

Väga sage:  $\geq 1/10$ ; sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv:  $< 1/10\ 000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Imprida HCT	Amlodipiin	Valsartaan	HCT
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon	--	--	--	Väga harv
	Hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus	--	--	Teadmata	--
	Hemolüütiline aneemia	--	--	--	Väga harv
	Leukopeenia	--	Väga harv	--	Väga harv
	Neutropeenia	--	--	Teadmata	--
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata	Harv
	Aplastiline aneemia	--	--	--	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	--	Väga harv	Teadmata	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperkaltsseemia	Aeg-ajalt	--	--	Harv
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--	Harv
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos	--	--	--	Väga harv
	Hüpokaleemia	Sage	--	--	Väga sage
	Hüpomagneesiumseemia	--	--	--	Sage
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine	--	--	--	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	--	--	Harv
	Unetus/unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Meeleolu muutused	--	Aeg-ajalt	--	
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pearinglus	Sage	Sage	--	Harv
	Posturaalne pearinglus, pingutusel tekkinud pearinglus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--	--
	Peavalu	Sage	Sage	--	Harv
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--	--
	Letargia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	Aeg-ajalt	Väga harv	--	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--	--
	Minestus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--	--
Silma kahjustused	Äge suletud nurga glaukoom	--	--	--	Teadmata
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kohin kõrvus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Vertiigo	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt	--

Südame häired	Südamepekslemine	--	Sage	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--	Harv
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--	--
	Hüpotensioon	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Flebiit, tromboflebiit	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt	--
	Hingeldus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit	--	--	--	Väga harv
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kurguärritus	Aeg-ajalt	--	--	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	Harv
	Halb hingeõhk	Aeg-ajalt	--	--	--
	Sooletegevuse muutused	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhukinnisus	--	--	--	Harv
	Söögiisu vähenemine	--	--	--	Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Düspepsia	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Gastriit	--	Väga harv	--	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--	Sage
	Pankreatiit	--	Väga harv	--	Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kaasa arvatud seerumi biliubiinisisalduse tõus	--	Väga harv	Teadmata
Hepatiit		--	Väga harv	--	--
Intrahepaatiline kolestaas, ikterus		--	Väga harv	--	Harv

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata	--
	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine	--	--	--	Väga harv
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--	Teadmata
	Eksanteem	--	Aeg-ajalt	--	--
	Liighigistus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Valgustundlikkusreaktsioon *	--	--	--	Harv
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Lööve	--	Aeg-ajalt	Teadmata	Sage
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	--	Väga harv	--	Sage
	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs	--	--	--	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Liigese turse	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	--	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Seerumi kreatiniinitaseme tõus	Aeg-ajalt	--	Teadmata	--
	Urineerimishäired		Aeg-ajalt		
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pollakisuuria	Sage	Aeg-ajalt		
	Neerufunktsiooni häire	--	--	--	Teadmata
	Äge neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	--	--	Teadmata
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata	Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Günekomastia		Aeg-ajalt	--	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Käimisvõimetus, kõnnaku häired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Tursed	Sage	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pürektsia	--	--	--	Teadmata

Uuringud	Lipiidide sisalduse suurenemine		--		Väga sage
	Vere ureaalämmastiku taseme tõus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kusi happesisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	--	--	
	Glükosuuria				Harv
	Seerumi kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Seerumi kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata	--
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--	--

\* Vt lõik 4.4 Valgustundlikkus

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Imprida HCT üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud märkimisväärse ja potentsiaalselt pikaajalise süsteemse hüpotensiooni juhtusid, sh surmaga lõppevat šokki.

### Ravi

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sageda monitoring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

#### *Amlodipiin*

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Valsartaan*

Valsartaan ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja hüpovoleemiaga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ei ole kindlaks tehtud, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid (valsartaan), kombinatsioonid dihüdropüridiini derivaatidega (amlodipiin) ja tiasiiddiureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09DX01 valsartaan, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid.

Imprida HCT sisaldab kolme antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toime mehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma ning hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT'd uuriti topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hüpertensiivsetel patsientidel. Kokku said 2271 mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (keskmine ravieelne süstoolne/diastoolne vererõhk oli 170/107 mmHg) patsienti raviks amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiid annuses 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hüdroklorotiasiid annuses 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani annuses 10 mg/320 mg või hüdroklorotiasiid/amlodipiini annuses 25 mg/10 mg. Uuringu alguses määrati patsientidele väiksemad kombinatsioonravi annused, mida tiitriti raviannuseni 2. nädalaks.

8. nädalal oli süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine langus 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg valsartaani/hüdroklorotiasiid, 33,5/21,5 mmHg amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiid puhul. Kombineeritud kolmikravi oli diastoolse ja süstoolse vererõhu langetamisel statistiliselt parem kõigist kolmest kombineeritud kaksikravist. Süstoolse/diastoolse vererõhu langus oli Imprida HCT puhul 7,6/5,0 mmHg suurem kui valsartaani/hüdroklorotiasiid, 6,2/3,3 mmHg suurem kui amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg suurem kui amlodipiini/hüdroklorotiasiid kasutamisel. Täielik vererõhku langetav toime saavutati 2 nädalat pärast Imprida HCT maksimaalse annuse kasutamist. Statistiliselt suurem protsent patsiente saavutas kontrolli vererõhu väärtuste üle (<140/90 mmHg) Imprida HCT puhul (71%) võrreldes kolme kombineeritud kaksikraviga (45...54%) ( $p < 0,0001$ ).

283 patsiendi alagrupis, kellel mõõdeti vererõhku ambulatoorselt, täheldati 24-tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu kliiniliselt ja statistiliselt suuremat langust kombineeritud kolmikravi kui valsartaani/hüdroklorotiasiid, valsartaani/amlodipiini ja hüdroklorotiasiid/amlodipiini kasutamisel.

#### *Amlodipiin*

Imprida HCT amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionkanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatuübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Imprida HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel esineb primaarne hüpertensioon (vt lõik 4.2. informatsioon kasutamisel pediaatrias).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil, valsartaanil ja hüdroklorotiasiidil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Pärast Imprida HCT suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele saabusid amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 6...8 tunni, 3 tunni ja 2 tunni möödudes. Amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi imendumise kiirus ja ulatus Imprida HCT'st on samasugune nagu eraldi ravimvormidena manustamisel.

### Amlodipiin

*Imendumine:* Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

*Biotransformatsioon:* Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.



*Eritumine:* Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

#### Valsartaan

*Imendumine:* Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaanil. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) umbes 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

*Jaotumine:* Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

*Biotransformatsioon:* Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

*Eritumine:* Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (umbes 83% annusest) ja uriiniga (umbes 13% annusest). Pärast veenisisest manustamist on valsartaani plasma kliirens umbes 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (umbes 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Hüdroklorotiasiid

*Imendumine:* Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on 3 korda suurem kui plasmas.

*Biotransformatsioon:* Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul.

*Eliminatsioon:* Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

#### Patsientide erigrupid

*Lapsed (alla 18-aastased)*

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Eakatel on valsartaani süsteemne ekspositsioon veidi suurem kui noortel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kuna kolm komponenti on võrdselt hästi talutavad noorematel ja eakatel patsientidel, on soovitatav tavaliste annustamisskeemide kasutamine (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele võib seetõttu manustada tavalise algannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Amlodipiin/Valsartaan/Hüdroklorotiasiid*

Amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, valsartaani/hüdroklorotiasiidi, amlodipiini/valsartaani ja amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (Imprida HCT) erinevatel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutusuuringud ei ole näidanud süsteemse või sihtorganile toksilise toime ilminguid, mis mõjutaksid ebasoodsalt Imprida HCT kliinilist kasutamist inimestel.

Kuni 13 nädalat kestnud prekliinilise ohutuse uuringud viidi läbi amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga rottidel. Selle kombinatsiooni kasutamine viis erütrotsüütide massi (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit ja retikulotsüüdid) oodatud vähenemiseni, seerumi urea-, kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemiseni, jukstaglomerulaarse (JG) hüperplaasia tekkeni neerudes ja fokaalsete erosioonide tekkimiseni näärmemaos rottidel. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ning need loeti farmakoloogilise toime tugevnemise ilminguteks.

Amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud genotoksilisuse või kartsinogeensuse suhtes, sest puudusid tõendid võimalikest koostoimetest nende ravimite vahel, mida on turustatud pikka aega. Samas on amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi testitud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse suhtes ning saadud negatiivsed tulemused.

## *Amlodipiin*

### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### *Valsartaan*

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnese järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuurinutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, mille puhul olid urea- ja kreatiniinisaldus suurenenud.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitsult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blistrid. Üks blister sisaldab 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.  
280 tabletist koosnevad multipakendid, igäühes 20 pappkarpi, millest igäüks sisaldab 14 tabletti.

PVC/PVDC perforeeritud üheannuselised blistrid haiglas kasutamiseks:  
Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 tabletist koosnevad multipakendid, igäühes 4 pappkarpi, millest igäüks sisaldab 70 tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/013-024

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15.10.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VEL“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüpertensiooni asendusravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on adekvaatse kontrolli all, kasutades kombinatsioonravi amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga (HCT), mida võetakse kas kolme eraldi preparaadina või kahte toimeainet sisaldava preparaadi ja ühte toimeainet sisaldava preparaadina.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Imprida HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult hommikul võetuna.

Enne Imprida HCT'le üleminekut peaks patsientide seisund olema samaaegselt võetavate üksikute komponentide püsivate annustega kontrolli all. Üleminekul peaks Imprida HCT annus põhinema kombinatsiooni üksikute komponentide annustel.

Imprida HCT maksimaalne soovitatav annus on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT kasutamine vastunäidustatud anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3) ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate* (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei sobi Imprida HCT sellele patsientide rühmale (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### *Südamepuudulikkus ja koronaartõbi*

Imprida HCT, iseäranis maksimaalses annuses, kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientidel on piiratud. Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, iseäranis Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Lapsed*

Imprida HCT kasutamine lastel (alla 18-aastastel patsientidel) ei ole primaarse hüpertensiooni näidustusel asjakohane.

### Manustamisviis

Imprida HCT tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette tuleks neelata tervelt koos veega iga päev ühel ja samal ajal, eelistatult hommikul.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide, dihidropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarse filtratsiooni määr GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuuria ja dialüüsipatsiendid.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Ülemäärast vererõhu langust (sh ortostaatilist hüpotensiooni) täheldati 1,7% patsientidest, kes said Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg), võrreldes 1,8%-ga valsartaani/hüdroklorotiasiidi (320 mg/25 mg), 0,4%-ga amlodipiini/valsartaani (10 mg/320 mg) ja 0,2%-ga hüdroklorotiasiidi/amlodipiini (25 mg/10 mg) saanud patsientidel kontrollitud uuringus mõõduka kuni raske komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel.

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Imprida HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Imprida HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

Kui Imprida HCT kasutamise ajal tekib ülemäärane vererõhu langus, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT kontrollitud uuringus 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi vastupidised toimed seerumi kaaliumsisaldusele ligikaudu tasakaalustasid teineteist paljudel patsientidel. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Regulaarsete intervallide järel tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.

Võimalike elektrolüütide tasakaaluhäirete tuvastamiseks tuleks kindlaksmääratud intervallidega teostada seerumi elektrolüütide ja kaaliumi perioodilist määramist, iseäranis nende patsientide puhul, kellel esinevad muud riskifaktorid, nagu neerufunktsiooni häire, teiste ravimite tarvitamine või elektrolüütide tasakaalu häire anamneesis.

#### *Valsartaan*

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Ravi Imprida HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Imprida HCT manustamine lõpetada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloremilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Imprida HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

### Neerukahjustus

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Imprida HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, (sealhulgas kaaliumi), kreatiniini ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Imprida HCT annust muuta.

### Neeruarteri stenoos

Puuduvad andmed Imprida HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel.

### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid Imprida HCT kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.



### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga, samal ajal kui amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei ole Imprida HCT selle patsiendigrupi jaoks sobiv (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Südamepuudulikkus ja koronaartõbi

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg, sest nende patsientide kohta saadud andmed on piiratud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide ravimisel.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse ajal. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse korral tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonisti valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata Imprida HCT'd sellele patsiendigrupile.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihaiguse sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral. Hüdroklorotiasiidi toimele võib suureneva kusihaiguse sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Imprida HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Imprida HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Imprida HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

#### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

#### Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

Eakad (65-aastased ja vanemad) Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, eriti Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Imprida HCT'ga ei ole läbi viidud formaalseid koostoimete uuringuid teiste ravimitega. Seega on antud lõigus toodud ainult informatsioon üksikute toimeainete teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Samas on tähtis arvestada sellega, et Imprida HCT võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	Liitium	AKE inhibiitorite ja tiasiidide (nagu hüdroklorotiasiidi) samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Vaatamata valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemuse puudumisele ei soovitata seda kombinatsiooni kasutada. Kui nende ravimite kooskasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
Valsartaan	Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained	Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga peetakse vajalikuks, soovitatakse sageli kontrollida plasma kaaliumisisaldust.
Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Amlodipiin	<i>CYP3A4 inhibiitorid</i> (st ketokonasool, itrakonasool, ritonavir)	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
	<i>CYP3A4 indutseerijad</i> (antikongulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)	Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.
	<i>Simvastatiin</i>	Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

	<i>Dantroleen (infusioon)</i>	Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	<i>Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhappe (&gt;3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd</i>	Samaaegselt manustatuna võivad MSPVA'd vähendada nii angiotensiin II antagonistide ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivset toimet. Peale selle võib Imprida HCT ja MSPVA'te samaaegsel kasutamisel tekkida neerufunktsiooni halvenemine ning kaaliumi kontsentratsiooni tõus seerumis. Seetõttu on ravikuuri alguses soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja ühtlasi säilitada adekvaatne vedelikubilanss.
Valsartaan	<i>Tagasihaarde transporteri inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporteri inhibiitorid (ritonaviir)</i>	Inimese maksakoel läbi viidud <i>in vitro</i> uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.
Hüdroklorotiasiid	<i>Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained</i>	Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.
	<i>Amantadiin</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.
	<i>Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid</i>	Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurendada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.
	<i>Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)</i> – <i>Metformiin</i>	Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine.  Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

<i>Beeta-blokaatorid ja diasoksiid</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.
<i>Tsütotoksilised ravimid</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet
<i>Digitaalise glükosiidid</i>	Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalisest põhjustatud südame rütmihäirete teket.
<i>Joodi sisaldavad kontrastained</i>	Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
<i>Ioonvahetusvaigud</i>	Kolestüramiin või kolestüpool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.
<i>Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet võivad suurendada samaaegne kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaatide või antiarütmikumide manustamine. Kui neid ravimeid määratakse koos amlodipiini /valsartaani /hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.
<i>Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
<i>Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke</i>	Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda <i>torsades de pointes</i> 'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

<i>Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)</i>	Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.
<i>Metüüldopa</i>	Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
<i>Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.
<i>Teised antihüpertensiivsed ravimid</i>	Tiasiidid tugevdavad teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt guanetidiin, metüüldopa, beetablokaatorid, vasodilataatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid [ARBid] ja reniini otsesed inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet.
<i>Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)</i>	Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.
<i>D-vitamiin ja kaltsiumisoolad</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentsioneerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

#### Koostoimed puuduvad

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan	<i>Muud</i> (tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid)	Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.  Mõnedel nendest ravimitest võib olla koostoimeid Imprida HCT's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimeid).
Amlodipiin	<i>Muud</i>	Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja tsüklosporiini farmakokineetikas.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

#### *Valsartaan*

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleks ultraheli abil kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Puudub kogemus Imprida HCT kasutamise kohta rasedatel naistel. Tuginedes toimeainete olemasolevatele andmetele ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ja on vastunäidustatud teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puuduvad andmed valsartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni. Imprida HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Imprida HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik. Üle tuleks minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

## Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud Imprida HCT'ga.

### *Valsartaan*

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg patsienti).

### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et aeg-ajalt võib tekkida peeringlus või väsimus.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud Imprida HCT ohutusprofiil põhineb Imprida HCT'ga läbi viidud kliinilistel uuringutel ja üksikkomponentide, amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi teadaolevatel ohutusomadustel.

### Informatsioon Imprida HCT kohta

Imprida HCT ohutust maksimaalse annuse 10 mg/320 mg/25 mg kasutamisel on hinnatud ühes kontrollitud lühiajalises (8 nädalat) kliinilises uuringus 2271 patsiendil, kellest 582 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged ja mööduvad ning vajasis vaid harva ravi katkestamist. Selles aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus olid kõige sagedasemad Imprida HCT-ravi katkestamise põhjused peeringlus ja hüpotensioon (0,7%).

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus ei täheldatud kolmikravi kasutamisel olulisi uusi või ettenägematuid kõrvaltoimeid võrreldes monoterapia või kaksikravi komponentide teadaolevate toimetega.

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus Imprida HCT puhul täheldatud laboratoorsete näitajate muutused olid kerged ja kooskõlas üksikkomponentide farmakoloogilise toimetehhanismiga. Valsartaani olemasolu kolmikkombinatsioonis vähendas hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet.

Järgmisi MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud Imprida HCT (amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid) ning amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel.

Väga sage:  $\geq 1/10$ ; sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv:  $< 1/10\ 000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).



MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Imprida HCT	Amlodipiin	Valsartaan	HCT
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon	--	--	--	Väga harv
	Hemoglobiinisisalduse ja hematokriti langus	--	--	Teadmata	--
	Hemolüütiline aneemia	--	--	--	Väga harv
	Leukopeenia	--	Väga harv	--	Väga harv
	Neutropeenia	--	--	Teadmata	--
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata	Harv
	Aplastiline aneemia	--	--	--	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	--	Väga harv	Teadmata	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperkaltsseemia	Aeg-ajalt	--	--	Harv
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--	Harv
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos	--	--	--	Väga harv
	Hüpokaleemia	Sage	--	--	Väga sage
	Hüpomagneeseemia	--	--	--	Sage
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine	--	--	--	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	--	--	Harv
	Unetus/unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Meeleolu muutused	--	Aeg-ajalt	--	
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pearinglus	Sage	Sage	--	Harv
	Posturaalne pearinglus, pingutusel tekkinud pearinglus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--	--
	Peavalu	Sage	Sage	--	Harv
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--	--
	Letargia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	Aeg-ajalt	Väga harv	--	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--	--
	Minestus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--	--
Silma kahjustused	Äge suletud nurga glaukoom	--	--	--	Teadmata
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kohin kõrvus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Vertiigo	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt	--

Südame häired	Südamepekslemine	--	Sage	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--	Harv
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--	--
	Hüpotensioon	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Flebiit, tromboflebiit	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt	--
	Hingeldus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit	--	--	--	Väga harv
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kurguärritus	Aeg-ajalt	--	--	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	Harv
	Halb hingeõhk	Aeg-ajalt	--	--	--
	Sooletegevuse muutused	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhukinnisus	--	--	--	Harv
	Söögiisu vähenemine	--	--	--	Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Düspepsia	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Gastriit	--	Väga harv	--	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--	Sage
	Pankreatiit	--	Väga harv	--	Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kaasa arvatud seerumi biliubiinisisalduse tõus	--	Väga harv	Teadmata
Hepatiit		--	Väga harv	--	--
Intrahepaatiline kolestaas, ikterus		--	Väga harv	--	Harv

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata	--
	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine	--	--	--	Väga harv
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--	Teadmata
	Eksanteem	--	Aeg-ajalt	--	--
	Liighigistus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Valgustundlikkusreaktsioon *	--	--	--	Harv
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Lööve	--	Aeg-ajalt	Teadmata	Sage
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	--	Väga harv	--	Sage
	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs	--	--	--	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Liigese turse	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	--	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Seerumi kreatiniinitaseme tõus	Aeg-ajalt	--	Teadmata	--
	Urineerimishäired		Aeg-ajalt		
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pollakisuuria	Sage	Aeg-ajalt		
	Neerufunktsiooni häire	--	--	--	Teadmata
	Äge neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	--	--	Teadmata
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata	Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Günekomastia		Aeg-ajalt	--	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Käimisvõimetus, kõnnaku häired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Tursed	Sage	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pürektsia	--	--	--	Teadmata

Uuringud	Lipiidide sisalduse suurenemine		--		Väga sage
	Vere ureaalämmastiku taseme tõus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kusi happesisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	--	--	
	Glükosuuria				Harv
	Seerumi kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Seerumi kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata	--
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--	--

\* Vt lõik 4.4 Valgustundlikkus

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Imprida HCT üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud märkimisväärse ja potentsiaalselt pikaajalise süsteemse hüpotensiooni juhtusid, sh surmaga lõppevat šokki.

### Ravi

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sageda monitoring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

#### *Amlodipiin*

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Valsartaan*

Valsartaan ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja hüpovoleemiaga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ei ole kindlaks tehtud, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid (valsartaan), kombinatsioonid dihüdropüridiini derivaatidega (amlodipiin) ja tiasiiddiureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09DX01 valsartaan, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid.

Imprida HCT sisaldab kolme antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toime mehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma ning hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT'd uuriti topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hüpertensiivsetel patsientidel. Kokku said 2271 mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (keskmine ravieelne süstoolne/diastoolne vererõhk oli 170/107 mmHg) patsienti raviks amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasidi annuses 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hüdroklorotiasidi annuses 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani annuses 10 mg/320 mg või hüdroklorotiasidi/amlodipiini annuses 25 mg/10 mg. Uuringu alguses määrati patsientidele väiksemad kombinatsioonravi annused, mida tiitriti raviannuseni 2. nädalaks.

8. nädalal oli süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine langus 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg valsartaani/hüdroklorotiasidi, 33,5/21,5 mmHg amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasidi puhul. Kombineeritud kolmikravi oli diastoolse ja süstoolse vererõhu langetamisel statistiliselt parem kõigist kolmest kombineeritud kaksikravist. Süstoolse/diastoolse vererõhu langus oli Imprida HCT puhul 7,6/5,0 mmHg suurem kui valsartaani/hüdroklorotiasidi, 6,2/3,3 mmHg suurem kui amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg suurem kui amlodipiini/hüdroklorotiasidi kasutamisel. Täielik vererõhku langetav toime saavutati 2 nädalat pärast Imprida HCT maksimaalse annuse kasutamist. Statistiliselt suurem protsent patsiente saavutas kontrolli vererõhu väärtuste üle (<140/90 mmHg) Imprida HCT puhul (71%) võrreldes kolme kombineeritud kaksikraviga (45...54%) ( $p < 0,0001$ ).

283 patsiendi alagrupis, kellel mõõdeti vererõhku ambulatoorselt, täheldati 24-tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu kliiniliselt ja statistiliselt suuremat langust kombineeritud kolmikravi kui valsartaani/hüdroklorotiasidi, valsartaani/amlodipiini ja hüdroklorotiasidi/amlodipiini kasutamisel.

#### *Amlodipiin*

Imprida HCT amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Imprida HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel esineb primaarne hüpertensioon (vt lõik 4.2. informatsioon kasutamisel pediatrias).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil, valsartaanil ja hüdroklorotiasiidil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Pärast Imprida HCT suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele saabusid amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 6...8 tunni, 3 tunni ja 2 tunni möödudes. Amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi imendumise kiirus ja ulatus Imprida HCT'st on samasugune nagu eraldi ravimvormidena manustamisel.

### Amlodipiin

*Imendumine:* Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

*Biotransformatsioon:* Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

*Eritumine:* Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

#### Valsartaan

*Imendumine:* Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaanil. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) umbes 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

*Jaotumine:* Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

*Biotransformatsioon:* Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

*Eritumine:* Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (umbes 83% annusest) ja uriiniga (umbes 13% annusest). Pärast veenisisest manustamist on valsartaani plasma kliirens umbes 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (umbes 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Hüdroklorotiasiid

*Imendumine:* Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on 3 korda suurem kui plasmas.

*Biotransformatsioon:* Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul.

*Eliminatsioon:* Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

#### Patsientide erigrupid

##### *Lapsed (alla 18-aastased)*

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Eakatel on valsartaani süsteemne ekspositsioon veidi suurem kui noortel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kuna kolm komponenti on võrdselt hästi talutavad noorematel ja eakatel patsientidel, on soovitatav tavaliste annustamisskeemide kasutamine (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele võib seetõttu manustada tavalise algannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Amlodipiin/Valsartaan/Hüdroklorotiasiid*

Amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, valsartaani/hüdroklorotiasiidi, amlodipiini/valsartaani ja amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (Imprida HCT) erinevatel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutusuuringud ei ole näidanud süsteemse või sihtorganile toksilise toime ilminguid, mis mõjutaksid ebasoodsalt Imprida HCT kliinilist kasutamist inimestel.

Kuni 13 nädalat kestnud prekliinilise ohutuse uuringud viidi läbi amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga rottidel. Selle kombinatsiooni kasutamine viis erütrotsüütide massi (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit ja retikulotsüüdid) oodatud vähenemiseni, seerumi urea-, kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemiseni, jukstaglomerulaarse (JG) hüperplaasia tekkeni neerudes ja fokaalsete erosioonide tekkimiseni näärmemaos rottidel. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ning need loeti farmakoloogilise toime tugevnemise ilminguteks.

Amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud genotoksilisuse või kartsinogeensuse suhtes, sest puudusid tõendid võimalikest koostoimetest nende ravimite vahel, mida on turustatud pikka aega. Samas on amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi testitud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse suhtes ning saadud negatiivsed tulemused.



## *Amlodipiin*

### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### *Valsartaan*

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnese järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, mille puhul olid urea- ja kreatiniinisaldus suurenenud.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blistrid. Üks blister sisaldab 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.  
280 tabletist koosnevad multipakendid, igapähe 20 pappkarpi, millest igapäks sisaldab 14 tabletti.

PVC/PVDC perforeeritud üheannuselised blistrid haiglas kasutamiseks:  
Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 tabletist koosnevad multipakendid, igapähe 4 pappkarpi, millest igapäks sisaldab 70 tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/025-036

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15.10.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Pruunikaskollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VHL“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüpertensiooni asendusravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on adekvaatse kontrolli all, kasutades kombinatsioonravi amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga (HCT), mida võetakse kas kolme eraldi preparaadina või kahte toimeainet sisaldava preparaadi ja ühte toimeainet sisaldava preparaadina.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Imprida HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult hommikul võetuna.

Enne Imprida HCT'le üleminekut peaks patsientide seisund olema samaaegselt võetavate üksikute komponentide püsivate annustega kontrolli all. Üleminekul peaks Imprida HCT annus põhinema kombinatsiooni üksikute komponentide annustel.

Imprida HCT maksimaalne soovitatav annus on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT kasutamine vastunäidustatud anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3) ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate* (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei sobi Imprida HCT sellele patsientide rühmale (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### *Südamepuudulikkus ja koronaartõbi*

Imprida HCT, iseäranis maksimaalses annuses, kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientidel on piiratud. Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, iseäranis Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Lapsed*

Imprida HCT kasutamine lastel (alla 18-aastastel patsientidel) ei ole primaarse hüpertensiooni näidustusel asjakohane.

### Manustamisviis

Imprida HCT tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette tuleks neelata tervelt koos veega iga päev ühel ja samal ajal, eelistatult hommikul.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide, dihidropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarse filtratsiooni määr GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuuria ja dialüüsipatsiendid.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Ülemäärast vererõhu langust (sh ortostaatilist hüpotensiooni) täheldati 1,7% patsientidest, kes said Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg), võrreldes 1,8%-ga valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (320 mg/25 mg), 0,4%-ga amlodipiini/valsartaani (10 mg/320 mg) ja 0,2%-ga hüdroklorotiasiidiga/amlodipiini (25 mg/10 mg) saanud patsientidel kontrollitud uuringus mõõduka kuni raske komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel.

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Imprida HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Imprida HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

Kui Imprida HCT kasutamise ajal tekib ülemäärane vererõhu langus, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT kontrollitud uuringus 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi vastupidised toimed seerumi kaaliumsisaldusele ligikaudu tasakaalustasid teineteist paljudel patsientidel. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Regulaarsete intervallide järel tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.

Võimalike elektrolüütide tasakaaluhäirete tuvastamiseks tuleks kindlaksmääratud intervallidega teostada seerumi elektrolüütide ja kaaliumi perioodilist määramist, iseäranis nende patsientide puhul, kellel esinevad muud riskifaktorid, nagu neerufunktsiooni häire, teiste ravimite tarvitamine või elektrolüütide tasakaalu häire anamneesis.

#### *Valsartaan*

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Ravi Imprida HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Imprida HCT manustamine lõpetada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloremilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Tähelestatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Imprida HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

### Neerukahjustus

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Imprida HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, (sealhulgas kaaliumi), kreatiniini ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Imprida HCT annust muuta.

### Neeruarteri stenoos

Puuduvad andmed Imprida HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel.

### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid Imprida HCT kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga, samal ajal kui amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei ole Imprida HCT selle patsiendigrupi jaoks sobiv (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Südamepuudulikkus ja koronaartõbi

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg, sest nende patsientide kohta saadud andmed on piiratud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofilne kardiomiopaatia

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide ravimisel.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse ajal. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse korral tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata Imprida HCT'd sellele patsiendigrupile.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihaiguse sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral. Hüdroklorotiasiidi toimel võib suureneada kusihaiguse sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Imprida HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Imprida HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Imprida HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

#### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

#### Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

Eakad (65-aastased ja vanemad) Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, eriti Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Imprida HCT'ga ei ole läbi viidud formaalseid koostoimete uuringuid teiste ravimitega. Seega on antud lõigus toodud ainult informatsioon üksikute toimeainete teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Samas on tähtis arvestada sellega, et Imprida HCT võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.



Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	Liitium	AKE inhibiitorite ja tiasiidide (nagu hüdroklorotiasiidi) samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Vaatamata valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemuse puudumisele ei soovitata seda kombinatsiooni kasutada. Kui nende ravimite kooskasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
Valsartaan	Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained	Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga peetakse vajalikuks, soovitatakse sageli kontrollida plasma kaaliumisisaldust.
Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Amlodipiin	<i>CYP3A4 inhibiitorid</i> (st ketokonasool, itrakonasool, ritonavir)	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
	<i>CYP3A4 indutseerijad</i> (antikongulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)	Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.
	<i>Simvastatiin</i>	Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

	<i>Dantroleen (infusioon)</i>	Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	<i>Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhappe (&gt;3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd</i>	Samaaegselt manustatuna võivad MSPVA'd vähendada nii angiotensiin II antagonistide ja hüdroklorotiasiidide antihüpertensiivset toimet. Peale selle võib Imprida HCT ja MSPVA'te samaaegsel kasutamisel tekkida neerufunktsiooni halvenemine ning kaaliumi kontsentratsiooni tõus seerumis. Seetõttu on ravikuuri alguses soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja ühtlasi säilitada adekvaatne vedelikubilanss.
Valsartaan	<i>Tagasihaarde transporteri inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporteri inhibiitorid (ritonaviir)</i>	Inimese maksakoel läbi viidud <i>in vitro</i> uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.
Hüdroklorotiasiidid	<i>Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained</i>	Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.
	<i>Amantadiin</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.
	<i>Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid</i>	Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurendada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.
	<i>Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)</i> – <i>Metformiin</i>	Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine.  Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

<i>Beeta-blokaatorid ja diasoksiid</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.
<i>Tsütotoksilised ravimid</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet
<i>Digitaalise glükosiidid</i>	Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalisest põhjustatud südame rütmihäirete teket.
<i>Joodi sisaldavad kontrastained</i>	Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
<i>Ioonvahetusvaigud</i>	Kolestüramiin või kolestüpool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.
<i>Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet võivad suurendada samaaegne kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaatide või antiarütmikumide manustamine. Kui neid ravimeid määratakse koos amlodipiini /valsartaani /hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.
<i>Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
<i>Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke</i>	Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda <i>torsades de pointes</i> 'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

<i>Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)</i>	Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.
<i>Metüüldopa</i>	Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
<i>Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.
<i>Teised antihüpertensiivsed ravimid</i>	Tiasiidid tugevdavad teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt guanetidiin, metüüldopa, beetablokaatorid, vasodilataatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid [ARBid] ja reniini otsesed inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet.
<i>Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)</i>	Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.
<i>D-vitamiin ja kaltsiumisoolad</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentsioneerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

#### Koostoimed puuduvad

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan	<i>Muud</i> (tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid)	Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.  Mõnedel nendest ravimitest võib olla koostoimeid Imprida HCT's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimeid).
Amlodipiin	<i>Muud</i>	Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja tsüklosporiini farmakokineetikas.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

#### *Valsartaan*

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleks ultraheli abil kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Puudub kogemus Imprida HCT kasutamise kohta rasedatel naistel. Tuginedes toimeainete olemasolevatele andmetele ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ja on vastunäidustatud teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puuduvad andmed valsartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni. Imprida HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Imprida HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik. Üle tuleks minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

## Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud Imprida HCT'ga.

### *Valsartaan*

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg patsienti).

### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et aeg-ajalt võib tekkida peeringlus või väsimus.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud Imprida HCT ohutusprofiil põhineb Imprida HCT'ga läbi viidud kliinilistel uuringutel ja üksikkomponentide, amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi teadaolevatel ohutusomadustel.

### Informatsioon Imprida HCT kohta

Imprida HCT ohutust maksimaalse annuse 10 mg/320 mg/25 mg kasutamisel on hinnatud ühes kontrollitud lühiajalises (8 nädalat) kliinilises uuringus 2271 patsiendil, kellest 582 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged ja mööduvad ning vajasis vaid harva ravi katkestamist. Selles aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus olid kõige sagedasemad Imprida HCT-ravi katkestamise põhjused peeringlus ja hüpotensioon (0,7%).

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus ei täheldatud kolmikravi kasutamisel olulisi uusi või ettenägematuid kõrvaltoimeid võrreldes monoterapia või kaksikravi komponentide teadaolevate toimetega.

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus Imprida HCT puhul täheldatud laboratoorsete näitajate muutused olid kerged ja kooskõlas üksikkomponentide farmakoloogilise toimetehhanismiga. Valsartaani olemasolu kolmikkombinatsioonis vähendas hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet.

Järgmisi MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud Imprida HCT (amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid) ning amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel.

Väga sage:  $\geq 1/10$ ; sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv:  $< 1/10\ 000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Imprida HCT	Amlodipiin	Valsartaan	HCT
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon	--	--	--	Väga harv
	Hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus	--	--	Teadmata	--
	Hemolüütiline aneemia	--	--	--	Väga harv
	Leukopeenia	--	Väga harv	--	Väga harv
	Neutropeenia	--	--	Teadmata	--
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata	Harv
	Aplastiline aneemia	--	--	--	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	--	Väga harv	Teadmata	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperkaltseemia	Aeg-ajalt	--	--	Harv
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--	Harv
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos	--	--	--	Väga harv
	Hüpokaleemia	Sage	--	--	Väga sage
	Hüpomagneesium	--	--	--	Sage
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine	--	--	--	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	--	--	Harv
	Unetus/unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Meeleolu muutused	--	Aeg-ajalt	--	
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pearinglus	Sage	Sage	--	Harv
	Posturaalne pearinglus, pingutusel tekkinud pearinglus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--	--
	Peavalu	Sage	Sage	--	Harv
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--	--
	Letargia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	Aeg-ajalt	Väga harv	--	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--	--
	Minestus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--	--
Silma kahjustused	Äge suletud nurga glaukoom	--	--	--	Teadmata
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kohin kõrvus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Vertiigo	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt	--

Südame häired	Südamepekslemine	--	Sage	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--	Harv
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--	--
	Hüpotensioon	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Flebiit, tromboflebiit	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt	--
	Hingeldus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit	--	--	--	Väga harv
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kurguärritus	Aeg-ajalt	--	--	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	Harv
	Halb hingeõhk	Aeg-ajalt	--	--	--
	Sooletegevuse muutused	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhukinnisus	--	--	--	Harv
	Söögiisu vähenemine	--	--	--	Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Düspepsia	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Gastriit	--	Väga harv	--	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--	Sage
	Pankreatiit	--	Väga harv	--	Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kaasa arvatud seerumi biliubiinisisalduse tõus	--	Väga harv	Teadmata
Hepatiit		--	Väga harv	--	--
Intrahepaatiline kolestaas, ikterus		--	Väga harv	--	Harv



Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata	--
	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine	--	--	--	Väga harv
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--	Teadmata
	Eksanteem	--	Aeg-ajalt	--	--
	Liighigistus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Valgustundlikkusreaktsioon *	--	--	--	Harv
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Lööve	--	Aeg-ajalt	Teadmata	Sage
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	--	Väga harv	--	Sage
	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs	--	--	--	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Liigese turse	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	--	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Seerumi kreatiniinitaseme tõus	Aeg-ajalt	--	Teadmata	--
	Urineerimishäired		Aeg-ajalt		
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pollakisuuria	Sage	Aeg-ajalt		
	Neerufunktsiooni häire	--	--	--	Teadmata
	Äge neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	--	--	Teadmata
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata	Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Günekomaastia		Aeg-ajalt	--	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Käimisvõimetus, kõnnaku häired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Tursed	Sage	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pürektsia	--	--	--	Teadmata

Uuringud	Lipiidide sisalduse suurenemine		--		Väga sage
	Vere ureaalämmastiku taseme tõus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kusi happesisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	--	--	
	Glükosuuria				Harv
	Seerumi kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Seerumi kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata	--
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--	--

\* Vt lõik 4.4 Valgustundlikkus

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Imprida HCT üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud märkimisväärse ja potentsiaalselt pikaajalise süsteemse hüpotensiooni juhtusid, sh surmaga lõppevat šokki.

### Ravi

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sageda monitoring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

#### *Amlodipiin*

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Valsartaan*

Valsartaan ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja hüpovoleemiaga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ei ole kindlaks tehtud, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid (valsartaan), kombinatsioonid dihüdropüridiini derivaatidega (amlodipiin) ja tiasiiddiureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09DX01 valsartaan, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid.

Imprida HCT sisaldab kolme antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toime mehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma ning hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT'd uuriti topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hüpertensiivsetel patsientidel. Kokku said 2271 mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (keskmine ravieelne süstoolne/diastoolne vererõhk oli 170/107 mmHg) patsienti raviks amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiid annuses 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hüdroklorotiasiid annuses 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani annuses 10 mg/320 mg või hüdroklorotiasiid/amlodipiini annuses 25 mg/10 mg. Uuringu alguses määrati patsientidele väiksemad kombinatsioonravi annused, mida tiitriti raviannuseni 2. nädalaks.

8. nädalal oli süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine langus 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg valsartaani/hüdroklorotiasiid, 33,5/21,5 mmHg amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiid puhul. Kombineeritud kolmikravi oli diastoolse ja süstoolse vererõhu langetamisel statistiliselt parem kõigist kolmest kombineeritud kaksikravist. Süstoolse/diastoolse vererõhu langus oli Imprida HCT puhul 7,6/5,0 mmHg suurem kui valsartaani/hüdroklorotiasiid, 6,2/3,3 mmHg suurem kui amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg suurem kui amlodipiini/hüdroklorotiasiid kasutamisel. Täielik vererõhku langetav toime saavutati 2 nädalat pärast Imprida HCT maksimaalse annuse kasutamist. Statistiliselt suurem protsent patsiente saavutas kontrolli vererõhu väärtuste üle (<140/90 mmHg) Imprida HCT puhul (71%) võrreldes kolme kombineeritud kaksikraviga (45...54%) ( $p < 0,0001$ ).

283 patsiendi alagrupis, kellel mõõdeti vererõhku ambulatoorselt, täheldati 24-tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu kliiniliselt ja statistiliselt suuremat langust kombineeritud kolmikravi kui valsartaani/hüdroklorotiasiid, valsartaani/amlodipiini ja hüdroklorotiasiid/amlodipiini kasutamisel.

#### *Amlodipiin*

Imprida HCT amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionkanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatuübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Imprida HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel esineb primaarne hüpertensioon (vt lõik 4.2. informatsioon kasutamisel pediaatrias).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil, valsartaanil ja hüdroklorotiasiidil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Pärast Imprida HCT suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele saabusid amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 6...8 tunni, 3 tunni ja 2 tunni möödudes. Amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi imendumise kiirus ja ulatus Imprida HCT'st on samasugune nagu eraldi ravimvormidena manustamisel.

### Amlodipiin

*Imendumine:* Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

*Biotransformatsioon:* Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

*Eritumine:* Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

#### Valsartaan

*Imendumine:* Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaanil. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) umbes 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

*Jaotumine:* Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

*Biotransformatsioon:* Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

*Eritumine:* Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (umbes 83% annusest) ja uriiniga (umbes 13% annusest). Pärast veenisisest manustamist on valsartaani plasma kliirens umbes 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (umbes 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Hüdroklorotiasiid

*Imendumine:* Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on 3 korda suurem kui plasmas.

*Biotransformatsioon:* Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul.

*Eliminatsioon:* Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

#### Patsientide erigrupid

##### *Lapsed (alla 18-aastased)*

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Eakatel on valsartaani süsteemne ekspositsioon veidi suurem kui noortel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kuna kolm komponenti on võrdselt hästi talutavad noorematel ja eakatel patsientidel, on soovitatav tavaliste annustamisskeemide kasutamine (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele võib seetõttu manustada tavalise algannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Amlodipiin/Valsartaan/Hüdroklorotiasiid*

Amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, valsartaani/hüdroklorotiasiidi, amlodipiini/valsartaani ja amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (Imprida HCT) erinevatel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutusuuringud ei ole näidanud süsteemse või sihtorganile toksilise toime ilminguid, mis mõjutaksid ebasoodsalt Imprida HCT kliinilist kasutamist inimestel.

Kuni 13 nädalat kestnud prekliinilise ohutuse uuringud viidi läbi amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga rottidel. Selle kombinatsiooni kasutamine viis erütrotsüütide massi (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit ja retikulotsüüdid) oodatud vähenemiseni, seerumi urea-, kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemiseni, jukstaglomerulaarse (JG) hüperplaasia tekkeni neerudes ja fokaalsete erosioonide tekkimiseni näärmemaos rottidel. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ning need loeti farmakoloogilise toime tugevnemise ilminguteks.

Amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud genotoksilisuse või kartsinogeensuse suhtes, sest puudusid tõendid võimalikest koostoimetest nende ravimite vahel, mida on turustatud pikka aega. Samas on amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi testitud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse suhtes ning saadud negatiivsed tulemused.

## *Amlodipiin*

### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### *Valsartaan*

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnese järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, mille puhul olid urea- ja kreatiniinisaldus suurenenud.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blistrid. Üks blister sisaldab 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igäühes 20 pappkarpi, millest igäüks sisaldab 14 tabletti.

PVC/PVDC perforeeritud üheannuselised blistrid haiglas kasutamiseks:  
Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igäühes 4 pappkarpi, millest igäüks sisaldab 70 tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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



**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/037-048

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15.10.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Pruunikaskollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VFL“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüpertensiooni asendusravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on adekvaatse kontrolli all, kasutades kombinatsioonravi amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga (HCT), mida võetakse kas kolme eraldi preparaadina või kahte toimeainet sisaldava preparaadi ja ühte toimeainet sisaldava preparaadina.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Imprida HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult hommikul võetuna.

Enne Imprida HCT'le üleminekut peaks patsientide seisund olema samaaegselt võetavate üksikute komponentide püsivate annustega kontrolli all. Üleminekul peaks Imprida HCT annus põhinema kombinatsiooni üksikute komponentide annustel.

Imprida HCT maksimaalne soovitatav annus on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT kasutamine vastunäidustatud anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3) ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate* (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei sobi Imprida HCT sellele patsientide rühmale (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

### *Südamepuudulikkus ja koronaartõbi*

Imprida HCT, iseäranis maksimaalses annuses, kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientidel on piiratud. Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, iseäranis Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Lapsed*

Imprida HCT kasutamine lastel (alla 18-aastastel patsientidel) ei ole primaarse hüpertensiooni näidustusel asjakohane.

### Manustamisviis

Imprida HCT tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette tuleks neelata tervelt koos veega iga päev ühel ja samal ajal, eelistatult hommikul.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide, dihidropüridiini derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarse filtratsiooni määr GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuuria ja dialüüsipatsiendid.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Ülemäärast vererõhu langust (sh ortostaatilist hüpotensiooni) täheldati 1,7% patsientidest, kes said Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg), võrreldes 1,8%-ga valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (320 mg/25 mg), 0,4%-ga amlodipiini/valsartaani (10 mg/320 mg) ja 0,2%-ga hüdroklorotiasiidiga/amlodipiini (25 mg/10 mg) saanud patsientidel kontrollitud uuringus mõõduka kuni raske komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel.

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Imprida HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Imprida HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

Kui Imprida HCT kasutamise ajal tekib ülemäärane vererõhu langus, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT kontrollitud uuringus 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi vastupidised toimed seerumi kaaliumsisaldusele ligikaudu tasakaalustasid teineteist paljudel patsientidel. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Regulaarsete intervallide järel tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.

Võimalike elektrolüütide tasakaaluhäirete tuvastamiseks tuleks kindlaksmääratud intervallidega teostada seerumi elektrolüütide ja kaaliumi perioodilist määramist, iseäranis nende patsientide puhul, kellel esinevad muud riskifaktorid, nagu neerufunktsiooni häire, teiste ravimite tarvitamine või elektrolüütide tasakaalu häire anamneesis.

#### *Valsartaan*

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Ravi Imprida HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneseemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Imprida HCT manustamine lõpetada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloremilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Tähelestatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Imprida HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

### Neerukahjustus

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Imprida HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, (sealhulgas kaaliumi), kreatiniini ja kusi-happe taseme perioodiline jälgimine. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Imprida HCT annust muuta.

### Neeruarteri stenoos

Puuduvad andmed Imprida HCT kasutamise kohta ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel.

### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid Imprida HCT kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga, samal ajal kui amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei ole Imprida HCT selle patsiendigrupi jaoks sobiv (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Südamepuudulikkus ja koronaartõbi

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Imprida HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg, sest nende patsientide kohta saadud andmed on piiratud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide ravimisel.

### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse ajal. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse korral tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata Imprida HCT'd sellele patsiendigrupile.

### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral. Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Imprida HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Imprida HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Imprida HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

#### Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

#### Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

Eakad (65-aastased ja vanemad) Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, eriti Imprida HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Imprida HCT'ga ei ole läbi viidud formaalseid koostoimete uuringuid teiste ravimitega. Seega on antud lõigus toodud ainult informatsioon üksikute toimeainete teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Samas on tähtis arvestada sellega, et Imprida HCT võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	Liitium	AKE inhibiitorite ja tiasiidide (nagu hüdroklorotiasiidi) samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Vaatamata valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemuse puudumisele ei soovitata seda kombinatsiooni kasutada. Kui nende ravimite kooskasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
Valsartaan	Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained	Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga peetakse vajalikuks, soovitatakse sageli kontrollida plasma kaaliumisisaldust.
Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Amlodipiin	<i>CYP3A4 inhibiitorid</i> (st ketokonasool, itrakonasool, ritonavir)	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
	<i>CYP3A4 indutseerijad</i> (antikongulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)	Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel manustamisega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.
	<i>Simvastatiin</i>	Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.

	<i>Dantroleen (infusioon)</i>	Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloolumulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloolumulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	<i>Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhappe (&gt;3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd</i>	Samaaegselt manustatuna võivad MSPVA'd vähendada nii angiotensiin II antagonistide ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivset toimet. Peale selle võib Imprida HCT ja MSPVA'te samaaegsel kasutamisel tekkida neerufunktsiooni halvenemine ning kaaliumi kontsentratsiooni tõus seerumis. Seetõttu on ravikuuri alguses soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja ühtlasi säilitada adekvaatne vedelikubilanss.
Valsartaan	<i>Tagasihaarde transporteri inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporteri inhibiitorid (ritonaviir)</i>	Inimese maksakoel läbi viidud <i>in vitro</i> uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaarde vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.
Hüdroklorotiasiid	<i>Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained</i>	Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.
	<i>Amantadiin</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.
	<i>Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid</i>	Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurendada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.
	<i>Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid)</i> – <i>Metformiin</i>	Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeediravimi annuse korrigeerimine.  Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.



<i>Beeta-blokaatorid ja diasoksiid</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.
<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.
<i>Tsütotoksilised ravimid</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet
<i>Digitaalise glükosiidid</i>	Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalisest põhjustatud südame rütmihäirete teket.
<i>Joodi sisaldavad kontrastained</i>	Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
<i>Ioonvahetusvaigud</i>	Kolestüramiin või kolestüpool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.
<i>Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet võivad suurendada samaaegne kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaatide või antiarütmikumide manustamine. Kui neid ravimeid määratakse koos amlodipiini /valsartaani /hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.
<i>Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
<i>Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke</i>	Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda <i>torsades de pointes</i> 'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

<i>Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)</i>	Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.
<i>Metüüldopa</i>	Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
<i>Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.
<i>Teised antihüpertensiivsed ravimid</i>	Tiasiidid tugevdavad teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt guanetidiin, metüüldopa, beetablokaatorid, vasodilataatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid [ARBid] ja reniini otsesed inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet.
<i>Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)</i>	Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.
<i>D-vitamiin ja kaltsiumisoolad</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentsioneerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

#### Koostoimed puuduvad

<b>Imprida HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan	<i>Muud</i> (tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid)	Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.  Mõnedel nendest ravimitest võib olla koostoimeid Imprida HCT's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimeid).
Amlodipiin	<i>Muud</i>	Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja tsüklosporiini farmakokineetikas.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

#### *Valsartaan*

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleks ultraheli abil kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime mehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Puudub kogemus Imprida HCT kasutamise kohta rasedatel naistel. Tuginedes toimeainete olemasolevatele andmetele ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ja on vastunäidustatud teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puuduvad andmed valsartaani ja/või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiididureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni. Imprida HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Imprida HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik. Üle tuleks minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

## Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud Imprida HCT'ga.

### *Valsartaan*

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg patsienti).

### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et aeg-ajalt võib tekkida pearinglus või väsimus.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud Imprida HCT ohutusprofiil põhineb Imprida HCT'ga läbi viidud kliinilistel uuringutel ja üksikkomponentide, amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi teadaolevatel ohutusomadustel.

### Informatsioon Imprida HCT kohta

Imprida HCT ohutust maksimaalse annuse 10 mg/320 mg/25 mg kasutamisel on hinnatud ühes kontrollitud lühiajalises (8 nädalat) kliinilises uuringus 2271 patsiendil, kellest 582 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged ja mööduvad ning vajasis vaid harva ravi katkestamist. Selles aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus olid kõige sagedasemad Imprida HCT-ravi katkestamise põhjused pearinglus ja hüpotensioon (0,7%).

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus ei täheldatud kolmikravi kasutamisel olulisi uusi või ettenägematuid kõrvaltoimeid võrreldes monoterapia või kaksikravi komponentide teadaolevate toimetega.

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus Imprida HCT puhul täheldatud laboratoorsete näitajate muutused olid kerged ja kooskõlas üksikkomponentide farmakoloogilise toimetehhanismiga. Valsartaani olemasolu kolmikkombinatsioonis vähendas hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet.

Järgmisi MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud Imprida HCT (amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid) ning amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel.

Väga sage:  $\geq 1/10$ ; sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv:  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv:  $< 1/10\ 000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Imprida HCT	Amlodipiin	Valsartaan	HCT
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, luuüdi depressioon	--	--	--	Väga harv
	Hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus	--	--	Teadmata	--
	Hemolüütiline aneemia	--	--	--	Väga harv
	Leukopeenia	--	Väga harv	--	Väga harv
	Neutropeenia	--	--	Teadmata	--
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata	Harv
	Aplastiline aneemia	--	--	--	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	--	Väga harv	Teadmata	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperkaltseemia	Aeg-ajalt	--	--	Harv
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--	Harv
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos	--	--	--	Väga harv
	Hüpokaleemia	Sage	--	--	Väga sage
	Hüpomagneesium	--	--	--	Sage
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine	--	--	--	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	--	--	Harv
	Unetus/unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Meeleolu muutused	--	Aeg-ajalt	--	
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pearinglus	Sage	Sage	--	Harv
	Posturaalne pearinglus, pingutusel tekkinud pearinglus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--	--
	Peavalu	Sage	Sage	--	Harv
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--	--
	Letargia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	Aeg-ajalt	Väga harv	--	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--	--
	Minestus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--	--
Silma kahjustused	Äge suletud nurga glaukoom	--	--	--	Teadmata
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kohin kõrvus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Vertiigo	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt	--

Südame häired	Südamepekslemine	--	Sage	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--	Harv
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--	--
	Hüpotensioon	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Flebiit, tromboflebiit	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt	--
	Hingeldus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit	--	--	--	Väga harv
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kurguärritus	Aeg-ajalt	--	--	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	Harv
	Halb hingeõhk	Aeg-ajalt	--	--	--
	Sooletegevuse muutused	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhukinnisus	--	--	--	Harv
	Söögiisu vähenemine	--	--	--	Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Düspepsia	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Gastriit	--	Väga harv	--	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--	Sage
	Pankreatiit	--	Väga harv	--	Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, kaasa arvatud seerumi biliubiinisisalduse tõus	--	Väga harv	Teadmata
Hepatiit		--	Väga harv	--	--
Intrahepaatiline kolestaas, ikterus		--	Väga harv	--	Harv

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata	--
	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine	--	--	--	Väga harv
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--	Teadmata
	Eksanteem	--	Aeg-ajalt	--	--
	Liighigistus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Valgustundlikkusreaktsioon *	--	--	--	Harv
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Lööve	--	Aeg-ajalt	Teadmata	Sage
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	--	Väga harv	--	Sage
	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs	--	--	--	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Liigese turse	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	--	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Seerumi kreatiniinitaseme tõus	Aeg-ajalt	--	Teadmata	--
	Urineerimishäired		Aeg-ajalt		
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pollakisuuria	Sage	Aeg-ajalt		
	Neerufunktsiooni häire	--	--	--	Teadmata
	Äge neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	--	--	Teadmata
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata	Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Günekomaastia		Aeg-ajalt	--	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Käimisvõimetus, kõnnaku häired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Tursed	Sage	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pürektsia	--	--	--	Teadmata

Uuringud	Lipiidide sisalduse suurenemine		--		Väga sage
	Vere ureaalämmastiku taseme tõus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kusi happesisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	--	--	
	Glükosuuria				Harv
	Seerumi kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Seerumi kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata	--
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--	--

\* Vt lõik 4.4 Valgustundlikkus

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Imprida HCT üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud märkimisväärse ja potentsiaalselt pikaajalise süsteemse hüpotensiooni juhtusid, sh surmaga lõppevat šokki.

### Ravi

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sageda monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

#### *Amlodipiin*

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Valsartaan*

Valsartaan ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja hüpovoleemiaga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ei ole kindlaks tehtud, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II antagonistid (valsartaan), kombinatsioonid dihüdropüridiini derivaatidega (amlodipiin) ja tiasiiddiureetikumidega (hüdroklorotiasiid), ATC-kood: C09DX01 valsartaan, amlodipiin ja hüdroklorotiasiid.

Imprida HCT sisaldab kolme antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toime mehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma ning hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

#### *Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid*

Imprida HCT'd uuriti topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hüpertensiivsetel patsientidel. Kokku said 2271 mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (keskmine ravieelne süstoolne/diastoolne vererõhk oli 170/107 mmHg) patsienti raviks amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiid annuses 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hüdroklorotiasiid annuses 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani annuses 10 mg/320 mg või hüdroklorotiasiid/amlodipiini annuses 25 mg/10 mg. Uuringu alguses määrati patsientidele väiksemad kombinatsioonravi annused, mida tiitriti raviannuseni 2. nädalaks.

8. nädalal oli süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine langus 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg valsartaani/hüdroklorotiasiid, 33,5/21,5 mmHg amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiid puhul. Kombineeritud kolmikravi oli diastoolse ja süstoolse vererõhu langetamisel statistiliselt parem kõigist kolmest kombineeritud kaksikravist. Süstoolse/diastoolse vererõhu langus oli Imprida HCT puhul 7,6/5,0 mmHg suurem kui valsartaani/hüdroklorotiasiid, 6,2/3,3 mmHg suurem kui amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg suurem kui amlodipiini/hüdroklorotiasiid kasutamisel. Täielik vererõhku langetav toime saavutati 2 nädalat pärast Imprida HCT maksimaalse annuse kasutamist. Statistiliselt suurem protsent patsiente saavutas kontrolli vererõhu väärtuste üle (<140/90 mmHg) Imprida HCT puhul (71%) võrreldes kolme kombineeritud kaksikraviga (45...54%) ( $p < 0,0001$ ).

283 patsiendi alagrupis, kellel mõõdeti vererõhku ambulatoorselt, täheldati 24-tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu kliiniliselt ja statistiliselt suuremat langust kombineeritud kolmikravi kui valsartaani/hüdroklorotiasiid, valsartaani/amlodipiini ja hüdroklorotiasiid/amlodipiini kasutamisel.

#### *Amlodipiin*

Imprida HCT amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatuübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Imprida HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel esineb primaarne hüpertensioon (vt lõik 4.2. informatsioon kasutamisel pediatrias).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil, valsartaanil ja hüdroklorotiasiidil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Pärast Imprida HCT suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele saabusid amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 6...8 tunni, 3 tunni ja 2 tunni möödudes. Amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi imendumise kiirus ja ulatus Imprida HCT'st on samasugune nagu eraldi ravimvormidena manustamisel.

### Amlodipiin

*Imendumine:* Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

*Biotransformatsioon:* Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

*Eritumine:* Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

#### Valsartaan

*Imendumine:* Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaanil. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) umbes 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

*Jaotumine:* Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

*Biotransformatsioon:* Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

*Eritumine:* Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (umbes 83% annusest) ja uriiniga (umbes 13% annusest). Pärast veenisisest manustamist on valsartaani plasma kliirens umbes 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (umbes 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Hüdroklorotiasiid

*Imendumine:* Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

*Jaotumine:* Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on 3 korda suurem kui plasmas.

*Biotransformatsioon:* Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul.

*Eliminatsioon:* Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaalsetes eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

#### Patsientide erigrupid

*Lapsed (alla 18-aastased)*

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Eakatel on valsartaani süsteemne ekspositsioon veidi suurem kui noortel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kuna kolm komponenti on võrdselt hästi talutavad noorematel ja eakatel patsientidel, on soovitatav tavaliste annustamisskeemide kasutamine (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele võib seetõttu manustada tavalise algannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Imprida HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Valsartaani sisalduse tõttu on Imprida HCT vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Amlodipiin/Valsartaan/Hüdroklorotiasiid*

Amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, valsartaani/hüdroklorotiasiidi, amlodipiini/valsartaani ja amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (Imprida HCT) erinevatel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutusuuringud ei ole näidanud süsteemse või sihtorganile toksilise toime ilminguid, mis mõjutaksid ebasoodsalt Imprida HCT kliinilist kasutamist inimestel.

Kuni 13 nädalat kestnud prekliinilise ohutuse uuringud viidi läbi amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga rottidel. Selle kombinatsiooni kasutamine viis erütrotsüütide massi (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit ja retikulotsüüdid) oodatud vähenemiseni, seerumi urea-, kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemiseni, jukstaglomerulaarse (JG) hüperplaasia tekkeni neerudes ja fokaalsete erosioonide tekkimiseni näärmemaos rottidel. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ning need loeti farmakoloogilise toime tugevnemise ilminguteks.

Amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud genotoksilisuse või kartsinogeensuse suhtes, sest puudusid tõendid võimalikest koostoimetest nende ravimite vahel, mida on turustatud pikka aega. Samas on amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi testitud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse suhtes ning saadud negatiivsed tulemused.

## *Amlodipiin*

### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

### Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

### Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenu mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### *Valsartaan*

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnese järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuurinutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene plasma ureasisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid sarnastel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, mille puhul olid urea- ja kreatiniinisaldus suurenenud.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blistrid. Üks blister sisaldab 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igaühes 20 pappkarpi, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.

PVC/PVDC perforeeritud üheannuselised blistrid haiglas kasutamiseks:  
Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igaühes 4 pappkarpi, millest igaüks sisaldab 70 tabletti.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/049-060

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15.10.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

Ravimil on müügilõua lõppenud



**A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

**B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim.

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelvalve süsteem, mis on esitatud müügiloa moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Ravimil on müügiloa lõppenud

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/001	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/002	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/003	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/004	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/005	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/006	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/007	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/008	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/009	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/010	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 14 tabletti.  
70 õhukese polümeerikattega tabletti  
4 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 70 tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/012	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/011	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 klarpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 14 tabletti.  
4 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 70 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEKASUTAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/012	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/011	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/013	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/014	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/015	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/016	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/017	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/018	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/019	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/020	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/021	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/022	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 14 tabletti.  
70 õhukese polümeerikattega tabletti  
4 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 70 tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/024	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/023	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 klarpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi osa, igäühes 14 tabletti.  
4 karbist koosneva multipakendi osa, igäühes 70 tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/024	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/023	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/025	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/026	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/027	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/028	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/029	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/030	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/031	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/032	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/033	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/034	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 14 tabletti.  
70 õhukese polümeerikattega tabletti  
4 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 70 tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/036	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/035	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 klarpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 14 tabletti.  
4 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 70 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/036	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/035	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/037	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/038	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/039	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/040	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/041	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/042	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/043	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/044	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/045	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/046	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 14 tabletti.  
70 õhukese polümeerikattega tabletti  
4 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapähe 70 tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/048	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/047	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 klarpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 14 tabletti.  
4 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 70 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/048	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/047	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/049	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/050	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/051	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/052	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/053	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/054	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/055	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/570/056	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/057	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/570/058	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapäevaselt 14 tabletti.  
70 õhukese polümeerikattega tabletti  
4 karbist koosneva multipakendi üks osa, igapäevaselt 70 tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/060	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/059	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 klarpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

280 õhukese polümeerikattega tabletti  
20 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 14 tabletti.  
4 karbist koosneva multipakendi osa, igapähe 70 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/570/060	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi 14 tabletiga)
EU/1/09/570/059	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi 70 tabletiga) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Imprida HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imprida HCT võtmist
3. Kuidas Imprida HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imprida HCT'd säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON IMPRIDA HCT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Imprida HCT tabletid sisaldavad kolme ravimit, mida nimetatakse amlodipiiniks, valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesse, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „tiasiiddiureetikumideks”. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Kõigi kolme toimemehhanismi tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Imprida HCT'd kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi ning kes võivad kasu saada ühe tableti võtmisest, mis sisaldab kõiki kolme ravimit.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IMPRIDA HCT VÕTMIST

#### Ärge võtke Imprida HCT'd

- kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Imprida HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere- või kuseeteede infektsioonide raviks) või Imprida HCT mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6, „Mida Imprida HCT sisaldab”). Kui arvate, et võite olla allergiline, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige oma arstiga.
- kui teil esineb maksahaigus, väikeste maksasiseste sapiteede kahjustus (biliaarne tsirroos), mis viib sapi kogunemiseni maksas (kolestaas).



- kui teil on **tõsised** neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi.
- kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on ravist hoolimata liiga madal.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on ravist hoolimata liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihappekristallid liigestes).

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige sellest oma arstile.**

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Imprida HCT**

- kui teie veres on madal kaaliumi või magneesiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on lihasnõrkus, lihasspasmid, südame rütmihäired, või ilma).
- kui teie veres on madal naatriumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on väsimus, segasus, lihastõmbused, krambid, või ilma).
- kui teie veres on kõrge kaltsiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihasnõrkus ja -tõmbused, või ilma).
- kui te võtate ravimeid või aineid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin. Vajalikuks võib osutada vere kaaliumisisalduse regulaarne kontroll.
- kui teil on probleeme neerudega, teile on tehtud neerusiirdamine või kui teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või koronaartõbi, eriti kui te võtate Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg).
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenoosiks”) või et teie südamelihase on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopatiaks”).
- kui teil esineb aldosteronism. See on haigus, mille puhul neerupealised toodavad liiga palju aldosterooniks nimetatud hormooni. Kui see kehtib teie kohta, siis ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav.
- kui teil esineb haigus, mida nimetatakse süsteemseks erütematoosluupuseks (tuntud ka kui „luupus“ või „SLE“).
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli või triglütseriidide sisaldus.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon teiste kõrgvererõhuravimite või diureetikumide (teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse „vett väljaviivateks tablettideks“) suhtes, eriti kui teil on astma või allergiad.
- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil tekib Imprida HCT-ravi ajal pearinglus ja/või minestus, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Imprida HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga.**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Imprida HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik „Rasedus ja imetamine”).

Imprida HCT kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

### **Imprida HCT ja vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)**

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Imprida HCT'd kasutada samades annustes nagu teised täiskasvanud ning samal viisil nagu nad on siia maani võtnud kolme toimeainet, milleks on amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Eakatel patsientidel, iseäranis neil, kes võtavad Imprida HCT maksimaalset annust (10 mg/320 mg/25 mg), tuleks regulaarselt mõõta vererõhku.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Arst võib muuta annust või rakendada muid ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See on eriti tähtis juhul, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

#### Ärge võtke koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin;

#### Ettevaatlik peab olema võtmisel koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal);
- amantadiin (parkinsonismi vastane ravim, mida kasutatakse viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks);
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral);
- krampivastased ravimid ja meeleolu stabiliseerivad ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon);
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrgenenud vere lipiidide sisalduse raviks);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral organi äratõuke vältimiseks ja teiste haiguste, nt reumatoidartriidi või atoopilise dermatiidi raviks);
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid;
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildidiagnostika uuringuteks);
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid);
- podagra ravimid, näiteks allopurinool;
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase (beetablokaatorid, diasoksiid);
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „torsades de pointes'i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviiavad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, amfoteritsiin või penitsilliin G;
- vererõhku tõstvad ravimid nagu adrenaliin või noradrenaliin;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- ravimid, mida kasutatakse söögitoru haavandite ja põletiku raviks (karbenoksoloon);

- valu vaigistavad või põletikuvastased ravimid, eriti mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid;
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal);
- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks“;
- teised kõrgvererõhuravimid, sh metüüldopa;
- rifampitsiin (kasutatakse näiteks tuberkuloosi raviks);
- naistepuna;
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekalletel korral);
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.

Enne alkoholi tarvitamist pidage nõu oma arstiga. Alkohol võib põhjustada vererõhu ülemäära langust ja/või suurendada võimalust pearingluse või minestuse tekkeks.

### **Imprida HCT võtmine koos toidu ja joogiga**

Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Inimesed, kes võtavad Imprida HCT'd, ei tohiks tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini taseme tõusu veres, mis võib viia Imprida HCT vererõhku langetava toime ettearvamatule tugevnemiseni.

### **Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Te peate **informeerima oma arsti**, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Imprida HCT kasutamine enne rasedust või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Imprida HCT asemel mõnda muud ravimit. Imprida HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

#### Imetamine

**Öelge oma arstile**, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Imprida HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Nagu ka paljude teiste kõrgvererõhuravimite puhul, võib see ravim põhjustada peeringlust. Selle sümptomi esinemisel ei tohi juhtida autot ega töötada masinate või mehhanismidega.

## **3. KUIDAS IMPRIDA HCT'D VÕTTA**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Imprida HCT tavaline annus on **üks tablett** ööpäevas.

- Kõige parem on tablett võtta iga päev kindlal kellaajal. Parim aeg on hommik.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke Imprida HCT'd koos greipfruudi või greipfruudimahlaga.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

### **Kui te võtate Imprida HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Imprida HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Imprida HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Imprida HCT võtmise**

Ravi lõpetamine Imprida HCT'ga võib põhjustada haiguse süvenemist. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

### **Võtke seda ravimit pidevalt, isegi kui te ennast hästi tunnete**

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud tunnevad ennast hästi. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Imprida HCT põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissageduse järjekorras, mis on toodud alljärgnevalt:  
*väga sage*: rohkem kui 1 patsiendil 10-st  
*sage*: 1...10 patsiendil 100-st  
*aeg-ajalt*: 1...10 patsiendil 1000-st  
*harv*: 1...10 patsiendil 10 000-st  
*väga harv*: vähem kui 1 patsiendil 10 000-st  
*teadmata*: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi:**

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

#### *Sage*

- peapööritus
- madal vererõhk (nõrkustunne, peapööritustunne, äkiline teadvuse kadu)

#### *Aeg-ajalt*

- oluliselt vähenenud uriini hulk (neerufunktsiooni halvenemine)

#### *Harv*

- spontaanne veritsus
- ebaregulaarne südame rütm
- maksafunktsiooni häire

#### *Väga harv*

- allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on nt nahalööve, sügelus
- angioödeem: näo, huulte või keele turse, hingamisraskus
- suruv/pigistav valu rinnus, mis süveneb ja ei kao
- nõrkus, hematoomid, palavik ja sagedased infektsioonid
- jäikus

### **Imprida HCT muud võimalikud kõrvaltoimed:**

#### *Sage*

- ebamugavustunne kõhus pärast sööki
- väsimus
- tursed
- madal kaaliumisisaldus veres
- peavalu
- sagenenud urineerimine

#### *Aeg-ajalt*

- kiire südametegevus
- pöörlemistunne
- nägemishäire
- ebamugavustunne kõhus
- valu rinnus
- ureaalämmastiku, kreatiini ja kusihappe taseme tõus veres
- kaltsiumi, rasvade või naatriumi kõrge tase veres
- vere kaaliumisisalduse langus
- halb hingeõhk
- kõhulahtisus
- suukuivus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kehakaalu tõus
- söögiisu kaotus
- maitsetundlikkuse häired
- seljavalu
- liigese turse
- lihaskrambid/-nõrkus/-valu
- jäsemevalu
- võimetus tavaliselt seista või kõndida
- nõrkus
- koordinatsioonihäired
- pearingluse teke püsti tõusmisel või pärast pingutust
- energiapuudus
- unehäired
- surisemine või tuimus
- neuropaatia
- unisus
- järku tekkiv mööduv teadvuskadu
- vererõhu langus püsti tõusmisel
- impotentsus
- köha
- hingeldus
- kurguärritus
- liigne higistamine
- sügelus
- turse, punetus ja valu piki veeni kulgu
- naha punetus
- värisemine

#### *Teadmata*

- neerufunktsiooni peegeldavate näitajate muutus veres, kaaliumi taseme muutus veres, punavereliblede madal tase

**Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ainult amlodipiini või valsartaani või hüdroklorotiasiidi kasutamisel, kuid ei ole täheldatud Imprida HCT puhul või ei ole täheldatud suurema esinemissagedusega:**

#### Amlodipiin

##### *Sage*

- südamepekslemine
- kõhuvalu
- iiveldus
- unisus
- kuumahood

##### *Aeg-ajalt*

- kumin kõrvus
- sooletegevuse muutused
- valu
- kehakaalu langus
- liigesvalu
- värisemine
- meeleolu kõikumine
- urineerimishäired
- öine urineerimine
- rindade suurenemine meestel
- nohu
- juuste väljalangemine
- nahalööve
- punakaslillad nahalaigud
- lööve
- naha värvuse muutus

##### *Väga harv*

- madal valgevereliblede ja vereliistakute arv
- ebakorrapärane südametegevus
- südameinfarkt
- maolimaskesta- või kõhunäärmepõletik, igemete vohamine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- maksatalitluse häire, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- kõrge veresuhkru tase
- suurenenud lihasjäikus
- nahareaktsioon koos naha punetuse ja ketendusega, villide teke huultel, silmades või suus
- sügelev lööve
- veresoonte põletik

#### *Teadmata*

- jäsemete jäikus ja käte värisemine

## Valsartaan

### *Teadmata*

- kõrvalekalded punaverelibledede analüüsis
- madal teatud tüüpi valgeverelibledede ja vereliistakute arv
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- lihasvalu
- tugevalt vähenenud uriinieritus
- sügelus
- lööve
- veresoonte põletik

## Hüdroklorotiasiid

### *Väga sage*

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine

### *Sage*

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

### *Harv*

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- suhkrusisaldus uriinis
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusesisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine (hemolüütiline aneemia)
- naha suurenenud valgustundlikkus
- punakaslillad nahalaigud
- neerukahjustus

### *Väga harv*

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia, punavereliblede ebanormaalne lagunemine veresoontes või mujal organismis)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs)

### *Teadmata*

- nõrkus, verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- hingeldus
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erütem)
- lihasspasmid
- palavik

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

## **5. KUIDAS IMPRIDA HCT'D SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Imprida HCT'd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast Kõlblik kuni/EXP-d. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Imprida HCT'd, mille pakend on rikutud või avatud.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Imprida HCT sisaldab**

- Imprida HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos; krosповидоон; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, titaandioksiid (E171).



### **Kuidas Imprida HCT välja näeb ja pakendi sisu**

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VCL”.

Imprida HCT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti, 280 tabletti sisaldavates multipakendites (multipakendis on 4 karpi, igas 70 tabletti või 20 karpi, igas 14 tabletti) ja haiglapakendites, mis sisaldavad 56, 98 või 280 tabletti üheannuselistes blistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Eesti**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

**France**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Imprida HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imprida HCT võtmist
3. Kuidas Imprida HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imprida HCT'd säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON IMPRIDA HCT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Imprida HCT tabletid sisaldavad kolme ravimit, mida nimetatakse amlodipiiniks, valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesse, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „tiasiiddiureetikumideks”. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Kõigi kolme toimemehhanismi tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Imprida HCT'd kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi ning kes võivad kasu saada ühe tableti võtmisest, mis sisaldab kõiki kolme ravimit.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IMPRIDA HCT VÕTMIST

#### Ärge võtke Imprida HCT'd

- kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Imprida HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere- või kuseteede infektsioonide raviks) või Imprida HCT mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6, „Mida Imprida HCT sisaldab”). Kui arvate, et võite olla allergiline, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige oma arstiga.
- kui teil esineb maksahaigus, väikeste maksasiseste sapiteede kahjustus (biliaarne tsirroos), mis viib sapi kogunemiseni maksas (kolestaas).

- kui teil on **tõsised** neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi.
- kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on ravist hoolimata liiga madal.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on ravist hoolimata liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige sellest oma arstile.**

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Imprida HCT**

- kui teie veres on madal kaaliumi või magneesiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on lihaskrambid, lihasspasmid, südame rütmihäired, või ilma).
- kui teie veres on madal naatriumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on väsimus, segasus, lihastõmbused, krampid, või ilma).
- kui teie veres on kõrge kaltsiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihaskrambid ja -õmbused, või ilma).
- kui te võtate ravimeid või aineid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin. Vajalikuks võib osutada vere kaaliumisisalduse regulaarne kontroll.
- kui teil on probleeme neerudega, teile on tehtud neerusiirdamine või kui teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või koronaartõbi, eriti kui te võtate Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg).
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenootsiks“) või et teie südamelihase on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopatiaks“).
- kui teil esineb aldosteronism. See on haigus, mille puhul neerupealised toodavad liiga palju aldosterooniks nimetatud hormooni. Kui see kehtib teie kohta, siis ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav.
- kui teil esineb haigus, mida nimetatakse süsteemseks erütematoosluupuseks (tuntud ka kui „luupus“ või „SLE“).
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli või triglütseriidide sisaldus.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon teiste kõrgvererõhuravimite või diureetikumide (teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse „vett väljaviiivateks tablettideks“) suhtes, eriti kui teil on astma või allergiad.
- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil tekib Imprida HCT-ravi ajal pearinglus ja/või minestus, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Imprida HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga.**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Imprida HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Imprida HCT kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

### **Imprida HCT ja vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)**

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Imprida HCT'd kasutada samades annustes nagu teised täiskasvanud ning samal viisil nagu nad on siia maani võtnud kolme toimeainet, milleks on amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Eakatel patsientidel, iseäranis neil, kes võtavad Imprida HCT maksimaalset annust (10 mg/320 mg/25 mg), tuleks regulaarselt mõõta vererõhku.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Arst võib muuta annust või rakendada muid ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See on eriti tähtis juhul, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

#### Ärge võtke koos järgmiste ravimite ja ainete:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin;

#### Ettevaatlik peab olema võtmisel koos järgmiste ravimite ja ainete:

- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal);
- amantadiin (parkinsonismi vastane ravim, mida kasutatakse viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks);
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral);
- krambivastased ravimid ja meeleolu stabiliseerivad ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon);
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge kolesterooli sisalduse raviks);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral organi äratõuke vältimiseks ja teiste haiguste, nt reumatoidartriidi või atoopilise dermatiidi raviks);
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid;
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildidiagnostika uuringuteks);
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid);
- podagra ravimid, näiteks allopurinool;
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase (beetablokaatorid, diasoksiid);
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „torsades de pointes'i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, amfoteritsiin või penitsilliin G;
- vererõhku tõstvad ravimid nagu adrenaliin või noradrenaliin;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- ravimid, mida kasutatakse söögitoru haavandite ja põletiku raviks (karbenoksoloon);

- valu vaigistavad või põletikuvastased ravimid, eriti mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid;
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal);
- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks“;
- teised kõrgvererõhuravimid, sh metüüldopa;
- rifampitsiin (kasutatakse näiteks tuberkuloosi raviks);
- naistepuna;
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekallete korral);
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.

Enne alkoholi tarvitamist pidage nõu oma arstiga. Alkohol võib põhjustada vererõhu ülemäära langust ja/või suurendada võimalust pearingluse või minestuse tekkeks.

### **Imprida HCT võtmine koos toidu ja joogiga**

Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Inimesed, kes võtavad Imprida HCT'd, ei tohiks tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini taseme tõusu veres, mis võib viia Imprida HCT vererõhku langetava toime ettearvamatu tugevnemiseni.

### **Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Te peate **informeerima oma arsti**, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Imprida HCT kasutamine enne rasedumist või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Imprida HCT asemel mõnda muud ravimit. Imprida HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

#### Imetamine

**Öelge oma arstile**, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Imprida HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Nagu ka paljude teiste kõrgvererõhuravimite puhul, võib see ravim põhjustada peeringlust. Selle sümptomi esinemisel ei tohi juhtida autot ega töötada masinate või mehhanismidega.

## **3. KUIDAS IMPRIDA HCT'D VÕTTA**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Imprida HCT tavaline annus on **üks tablett** ööpäevas.

- Kõige parem on tablett võtta iga päev kindlal kellaajal. Parim aeg on hommik.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke Imprida HCT'd koos greipfruudi või greipfruudimahlaga.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

### **Kui te võtate Imprida HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Imprida HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Imprida HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Imprida HCT võtmise**

Ravi lõpetamine Imprida HCT'ga võib põhjustada haiguse süvenemist. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

### **Võtke seda ravimit pidevalt, isegi kui te ennast hästi tunnete**

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud tunnevad ennast hästi. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Imprida HCT põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissageduse järjekorras, mis on toodud alljärgnevalt:

*väga sage:* rohkem kui 1 patsiendil 10-st

*sage:* 1...10 patsiendil 100-st

*aeg-ajalt:* 1...10 patsiendil 1000-st

*harv:* 1...10 patsiendil 10 000-st

*väga harv:* vähem kui 1 patsiendil 10 000-st

*teadmata:* esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi:**

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

*Sage*

- peapööritus
- madal vererõhk (nõrkustunne, peapööritustunne, äkiline teadvuse kadu)

*Aeg-ajalt*

- oluliselt vähenenud uriini hulk (neerufunktsiooni halvenemine)

*Harv*

- spontaanne veritsus
- ebaregulaarne südame rütm
- maksafunktsiooni häire

*Väga harv*

- allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on nt nahalööve, sügelus
- angioödeem: näo, huulte või keele turse, hingamisraskus
- suruv/pigistav valu rinnus, mis süveneb ja ei kao
- nõrkus, hematoomid, palavik ja sagedased infektsioonid
- jäikus

### **Imprida HCT muud võimalikud kõrvaltoimed:**

#### *Sage*

- ebamugavustunne kõhus pärast sööki
- väsimus
- tursed
- madal kaaliumisisaldus veres
- peavalu
- sagenenud urineerimine

#### *Aeg-ajalt*

- kiire südametegevus
- pöörlemistunne
- nägemishäire
- ebamugavustunne kõhus
- valu rinnus
- ureaalämmastiku, kreatiini ja kusihappe taseme tõus veres
- kaltsiumi, rasvade või naatriumi kõrge tase veres
- vere kaaliumisisalduse langus
- halb hingeõhk
- kõhulahtisus
- suukuivus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kehakaalu tõus
- söögiisu kaotus
- maitsetundlikkuse häired
- seljavalu
- liigese turse
- lihaskrambid/-nõrkus/-valu
- jäsemevalu
- võimetus tavaliselt seista või kõndida
- nõrkus
- koordinatsioonihäired
- pearingluse teke püsti tõusmisel või pärast pingutust
- energiapuudus
- unehäired
- surisemine või tuimus
- neuropaatia
- unisus
- järku tekkiv mööduv teadvuskadu
- vererõhu langus püsti tõusmisel
- impotentsus
- köha
- hingeldus
- kurguärritus
- liigne higistamine
- sügelus
- turse, punetus ja valu piki veeni kulgu
- naha punetus
- värisemine



#### *Teadmata*

- neerufunktsiooni peegeldavate näitajate muutus veres, kaaliumi taseme muutus veres, punavereliblede madal tase

**Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ainult amlodipiini või valsartaani või hüdroklorotiasiidi kasutamisel, kuid ei ole täheldatud Imprida HCT puhul või ei ole täheldatud suurema esinemissagedusega:**

#### Amlodipiin

##### *Sage*

- südamepekslemine
- kõhuvalu
- iiveldus
- unisus
- kuumahood

##### *Aeg-ajalt*

- kumin kõrvus
- sooletegevuse muutused
- valu
- kehakaalu langus
- liigesvalu
- värisemine
- meeleolu kõikumine
- urineerimishäired
- öine urineerimine
- rindade suurenemine meestel
- nohu
- juuste väljalangemine
- nahalööve
- punakaslillad nahalaigud
- lööve
- naha värvuse muutus

##### *Väga harv*

- madal valgevereliblede ja vereliistakute arv
- ebakorrapärane südametegevus
- südameinfarkt
- maolimaskesta- või kõhunäärmepõletik, igemete vohamine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- maksatalitluse häire, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- kõrge veresuhkru tase
- suurenenud lihasjäikus
- nahareaktsioon koos naha punetuse ja ketendusega, villide teke huultel, silmades või suus
- sügelev lööve
- veresoonte põletik

#### *Teadmata*

- jäsemete jäikus ja käte värisemine

## Valsartaan

### *Teadmata*

- kõrvalekalded punavereliblede analüüsis
- madal teatud tüüpi valgevereliblede ja vereliistakute arv
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- lihasvalu
- tugevalt vähenenud uriinieritus
- sügelus
- lööve
- veresoonte põletik

## Hüdroklorotiasiid

### *Väga sage*

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine

### *Sage*

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

### *Harv*

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- suhkrusisaldus uriinis
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusesisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine (hemolüütiline aneemia)
- naha suurenenud valgustundlikkus
- punakaslillad nahalaigud
- neerukahjustus

### *Väga harv*

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia, punavereliblede ebanormaalne lagunemine veresoontes või mujal organismis)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs)

### *Teadmata*

- nõrkus, verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- hingeldus
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erütem)
- lihasspasmid
- palavik

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

## **5. KUIDAS IMPRIDA HCT'D SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Imprida HCT'd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast Kõlblik kuni:/EXP-d. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Imprida HCT'd, mille pakend on rikutud või avatud.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Imprida HCT sisaldab**

- Imprida HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Imprida HCT välja näeb ja pakendi sisu**

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VDL”.

Imprida HCT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti, 280 tabletti sisaldavates multipakendites (multipakendis on 4 karpi, igas 70 tabletti või 20 karpi, igas 14 tabletti) ja haiglapakendites, mis sisaldavad 56, 98 või 280 tabletti üheannuselistes blistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Eesti**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

**France**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Imprida HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imprida HCT võtmist
3. Kuidas Imprida HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imprida HCT'd säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON IMPRIDA HCT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Imprida HCT tabletid sisaldavad kolme ravimit, mida nimetatakse amlodipiiniks, valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesse, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „tiasiiddiureetikumideks”. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Kõigi kolme toimemehhanismi tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Imprida HCT'd kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi ning kes võivad kasu saada ühe tableti võtmisest, mis sisaldab kõiki kolme ravimit.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IMPRIDA HCT VÕTMIST

#### Ärge võtke Imprida HCT'd

- kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Imprida HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere- või kusetee infektsioonide raviks) või Imprida HCT mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6, „Mida Imprida HCT sisaldab”). Kui arvate, et võite olla allergiline, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige oma arstiga.
- kui teil esineb maksahaigus, väikeste maksasiseste sapiteede kahjustus (biliaarne tsirroos), mis viib sapi kogunemiseni maksas (kolestaas).

- kui teil on **tõsised** neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi.
- kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on ravist hoolimata liiga madal.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on ravist hoolimata liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige sellest oma arstile.**

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Imprida HCT**

- kui teie veres on madal kaaliumi või magneesiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on lihasnõrkus, lihasspasmid, südame rütmihäired, või ilma).
- kui teie veres on madal naatriumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on väsimus, segasus, lihastõmbused, krambid, või ilma).
- kui teie veres on kõrge kaltsiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihasnõrkus ja -tõmbused, või ilma).
- kui te võtate ravimeid või aineid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin. Vajalikuks võib osutada vere kaaliumisisalduse regulaarne kontroll.
- kui teil on probleeme neerudega, teile on tehtud neerusiirdamine või kui teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või koronaartõbi, eriti kui te võtate Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg).
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenoosiks”) või et teie südamelihase on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopatiaks”).
- kui teil esineb aldosteronism. See on haigus, mille puhul neerupealised toodavad liiga palju aldosterooniks nimetatud hormooni. Kui see kehtib teie kohta, siis ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav.
- kui teil esineb haigus, mida nimetatakse süsteemseks erütematoosluupuseks (tuntud ka kui „luupus“ või „SLE“).
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli või triglütseriidide sisaldus.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon teiste kõrgvererõhuravimite või diureetikumide (teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse „vett väljaviivateks tablettideks“) suhtes, eriti kui teil on astma või allergiad.
- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil tekib Imprida HCT-ravi ajal pearinglus ja/või minestus, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Imprida HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga.**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Imprida HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik „Rasedus ja imetamine”).

Imprida HCT kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

### **Imprida HCT ja vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)**

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Imprida HCT'd kasutada samades annustes nagu teised täiskasvanud ning samal viisil nagu nad on siia maani võtnud kolme toimeainet, milleks on amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Eakatel patsientidel, iseäranis neil, kes võtavad Imprida HCT maksimaalset annust (10 mg/320 mg/25 mg), tuleks regulaarselt mõõta vererõhku.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Arst võib muuta annust või rakendada muid ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See on eriti tähtis juhul, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

#### Ärge võtke koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin;

#### Ettevaatlik peab olema võtmisel koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal);
- amantadiin (parkinsonismi vastane ravim, mida kasutatakse viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks);
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral);
- krampivastased ravimid ja meeleolu stabiliseerivad ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon);
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge kolesterooli sisalduse raviks);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral organi äratõuke vältimiseks ja teiste haiguste, nt reumatoidartriidi või atoopilise dermatiidi raviks);
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid;
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildidiagnostika uuringuteks);
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid);
- podagra ravimid, näiteks allopurinool;
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase (beetablokaatorid, diasoksiid);
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „torsades de pointes'i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviiavad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, amfoteritsiin või penitsilliin G;
- vererõhku tõstvad ravimid nagu adrenaliin või noradrenaliin;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- ravimid, mida kasutatakse söögitoru haavandite ja põletiku raviks (karbenoksoloon);



- valu vaigistavad või põletikuvastased ravimid, eriti mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid;
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal);
- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks“;
- teised kõrgvererõhuravimid, sh metüüldopa;
- rifampitsiin (kasutatakse näiteks tuberkuloosi raviks);
- naistepuna;
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekallete korral);
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.

Enne alkoholi tarvitamist pidage nõu oma arstiga. Alkohol võib põhjustada vererõhu ülemäära langust ja/või suurendada võimalust pearingluse või minestuse tekkeks.

### **Imprida HCT võtmine koos toidu ja joogiga**

Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Inimesed, kes võtavad Imprida HCT'd, ei tohiks tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini taseme tõusu veres, mis võib viia Imprida HCT vererõhku langetava toime ettearvamatu tugevnemiseni.

### **Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Te peate **informeerima oma arsti**, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Imprida HCT kasutamine enne rasedumist või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Imprida HCT asemel mõnda muud ravimit. Imprida HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

#### Imetamine

**Öelge oma arstile**, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Imprida HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Nagu ka paljude teiste kõrgvererõhuravimite puhul, võib see ravim põhjustada peeringlust. Selle sümptomi esinemisel ei tohi juhtida autot ega töötada masinate või mehhanismidega.

## **3. KUIDAS IMPRIDA HCT'D VÕTTA**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Imprida HCT tavaline annus on **üks tablett** ööpäevas.

- Kõige parem on tablett võtta iga päev kindlal kellaajal. Parim aeg on hommik.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke Imprida HCT'd koos greipfruudi või greipfruudimahlaga.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

### **Kui te võtate Imprida HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Imprida HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Imprida HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Imprida HCT võtmise**

Ravi lõpetamine Imprida HCT'ga võib põhjustada haiguse süvenemist. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

### **Võtke seda ravimit pidevalt, isegi kui te ennast hästi tunnete**

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud tunnevad ennast hästi. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Imprida HCT põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissageduse järjekorras, mis on toodud alljärgnevalt:

*väga sage:* rohkem kui 1 patsiendil 10-st

*sage:* 1...10 patsiendil 100-st

*aeg-ajalt:* 1...10 patsiendil 1000-st

*harv:* 1...10 patsiendil 10 000-st

*väga harv:* vähem kui 1 patsiendil 10 000-st

*teadmata:* esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi:**

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

*Sage*

- peapööritus
- madal vererõhk (nõrkustunne, peapööritustunne, äkiline teadvuse kadu)

*Aeg-ajalt*

- oluliselt vähenenud uriini hulk (neerufunktsiooni halvenemine)

*Harv*

- spontaanne veritsus
- ebaregulaarne südame rütm
- maksafunktsiooni häire

*Väga harv*

- allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on nt nahalööve, sügelus
- angioödeem: näo, huulte või keele turse, hingamisraskus
- suruv/pigistav valu rinnus, mis süveneb ja ei kao
- nõrkus, hematoomid, palavik ja sagedased infektsioonid
- jäikus

### **Imprida HCT muud võimalikud kõrvaltoimed:**

#### *Sage*

- ebamugavustunne kõhus pärast sööki
- väsimus
- tursed
- madal kaaliumisisaldus veres
- peavalu
- sagenenud urineerimine

#### *Aeg-ajalt*

- kiire südamepekslevus
- pöörlemistunne
- nägemishäire
- ebamugavustunne kõhus
- valu rinnus
- ureaalämmastiku, kreatiniini ja kusihappe taseme tõus veres
- kaltsiumi, rasvade või naatriumi kõrge tase veres
- vere kaaliumisisalduse langus
- halb hingeõhk
- kõhulahtisus
- suukuivus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kehakaalu tõus
- söögiisu kaotus
- maitsetundlikkuse häired
- seljavalu
- liigese turse
- lihaskrambid/-nõrkus/-valu
- jäsemevalu
- võimetus tavaliselt seista või kõndida
- nõrkus
- koordinatsioonihäired
- pearingluse teke püsti tõusmisel või pärast pingutust
- energiapuudus
- unehäired
- surisemine või tuimus
- neuropaatia
- unisus
- järku tekkiv mööduv teadvuskadu
- vererõhu langus püsti tõusmisel
- impotentsus
- köha
- hingeldus
- kurguärritus
- liigne higistamine
- sügelus
- turse, punetus ja valu piki veeni kulgu
- naha punetus
- värisemine

#### *Teadmata*

- neerufunktsiooni peegeldavate näitajate muutus veres, kaaliumi taseme muutus veres, punavereliblede madal tase

**Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ainult amlodipiini või valsartaani või hüdroklorotiasiidi kasutamisel, kuid ei ole täheldatud Imprida HCT puhul või ei ole täheldatud suurema esinemissagedusega:**

#### Amlodipiin

##### *Sage*

- südamepekslemine
- kõhuvalu
- iiveldus
- unisus
- kuumahood

##### *Aeg-ajalt*

- kumin kõrvus
- sooletegevuse muutused
- valu
- kehakaalu langus
- liigesvalu
- värisemine
- meeleolu kõikumine
- urineerimishäired
- öine urineerimine
- rindade suurenemine meestel
- nohu
- juuste väljalangemine
- nahalööve
- punakaslillad nahalaigud
- lööve
- naha värvuse muutus

##### *Väga harv*

- madal valgevereliblede ja vereliistakute arv
- ebakorrapärane südametegevus
- südameinfarkt
- maolimaskesta- või kõhunäärmepõletik, igemete vohamine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- maksatalitluse häire, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- kõrge veresuhkru tase
- suurenenud lihasjäikus
- nahareaktsioon koos naha punetuse ja ketendusega, villide teke huultel, silmades või suus
- sügelev lööve
- veresoonte põletik

#### *Teadmata*

- jäsemete jäikus ja käte värisemine

## Valsartaan

### *Teadmata*

- kõrvalekalded punaverelibledede analüüsis
- madal teatud tüüpi valgeverelibledede ja vereliistakute arv
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- lihasvalu
- tugevalt vähenenud uriinieritus
- sügelus
- lööve
- veresoonte põletik

## Hüdroklorotiasiid

### *Väga sage*

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine

### *Sage*

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

### *Harv*

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- suhkrusisaldus uriinis
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusesisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine (hemolüütiline aneemia)
- naha suurenenud valgustundlikkus
- punakaslillad nahalaigud
- neerukahjustus

### *Väga harv*

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia, punavereliblede ebanormaalne lagunemine veresoontes või mujal organismis)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs)

### *Teadmata*

- nõrkus, verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- nägemise halvenemine või silma valu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- hingeldus
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erütem)
- lihasspasmid
- palavik

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

## **5. KUIDAS IMPRIDA HCT'D SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Imprida HCT'd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast Kõlblik kuni:/EXP-d. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Imprida HCT'd, mille pakend on rikutud või avatud.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Imprida HCT sisaldab**

- Imprida HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Imprida HCT välja näeb ja pakendi sisu**

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VEL”.

Imprida HCT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti, 280 tabletti sisaldavates multipakendites (multipakendis on 4 karpi, igas 70 tabletti või 20 karpi, igas 14 tabletti) ja haiglapakendites, mis sisaldavad 56, 98 või 280 tabletti üheannuselistes blistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Eesti**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

**France**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõpetatud



## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Imprida HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imprida HCT võtmist
3. Kuidas Imprida HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imprida HCT'd säilitada
6. Lisainfo

### 1. MIS RAVIM ON IMPRIDA HCT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Imprida HCT tabletid sisaldavad kolme ravimit, mida nimetatakse amlodipiiniks, valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesse, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „tiasiiddiureetikumideks”. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Kõigi kolme toimemehhanismi tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Imprida HCT'd kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi ning kes võivad kasu saada ühe tableti võtmisest, mis sisaldab kõiki kolme ravimit.

### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IMPRIDA HCT VÕTMIST

#### Ärge võtke Imprida HCT'd

- kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Imprida HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere- või kuseteede infektsioonide raviks) või Imprida HCT mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6, „Mida Imprida HCT sisaldab”). Kui arvate, et võite olla allergiline, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige oma arstiga.
- kui teil esineb maksahaigus, väikeste maksasiseste sapiteede kahjustus (biliaarne tsirroos), mis viib sapi kogunemiseni maksas (kolestaas).

- kui teil on **tõsised** neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi.
- kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on ravist hoolimata liiga madal.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on ravist hoolimata liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige sellest oma arstile.**

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Imprida HCT**

- kui teie veres on madal kaaliumi või magneesiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on lihaskrambid, lihasspasmid, südame rütmihäired, või ilma).
- kui teie veres on madal naatriumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on väsimus, segasus, lihastõmbused, krampid, või ilma).
- kui teie veres on kõrge kaltsiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihaskrambid ja -õmbused, või ilma).
- kui te võtate ravimeid või aineid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin. Vajalikuks võib osutada vere kaaliumisisalduse regulaarne kontroll.
- kui teil on probleeme neerudega, teile on tehtud neerusiirdamine või kui teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või koronaartõbi, eriti kui te võtate Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg).
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenootsiks“) või et teie südamelihase on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopatiaks“).
- kui teil esineb aldosteronism. See on haigus, mille puhul neerupealised toodavad liiga palju aldosterooniks nimetatud hormooni. Kui see kehtib teie kohta, siis ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav.
- kui teil esineb haigus, mida nimetatakse süsteemseks erütematoosluupuseks (tuntud ka kui „luupus“ või „SLE“).
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli või triglütseriidide sisaldus.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon teiste kõrgvererõhuravimite või diureetikumide (teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse „vett väljaväivateks tablettideks“) suhtes, eriti kui teil on astma või allergiad.
- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil tekib Imprida HCT-ravi ajal pearinglus ja/või minestus, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Imprida HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga.**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Imprida HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Imprida HCT kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

### **Imprida HCT ja vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)**

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Imprida HCT'd kasutada samades annustes nagu teised täiskasvanud ning samal viisil nagu nad on siia maani võtnud kolme toimeainet, milleks on amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Eakatel patsientidel, iseäranis neil, kes võtavad Imprida HCT maksimaalset annust (10 mg/320 mg/25 mg), tuleks regulaarselt mõõta vererõhku.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Arst võib muuta annust või rakendada muid ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See on eriti tähtis juhul, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

#### Ärge võtke koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin;

#### Ettevaatlik peab olema võtmisel koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal);
- amantadiin (parkinsonismi vastane ravim, mida kasutatakse viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks);
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral);
- krampivastased ravimid ja meeleolu stabiliseerivad ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon);
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge kolesterooli sisalduse raviks);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral organi äratõuke vältimiseks ja teiste haiguste, nt reumatoidartriidi või atoopilise dermatiidi raviks);
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid;
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildidiagnostika uuringuteks);
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid);
- podagra ravimid, näiteks allopurinool;
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase (beetablokaatorid, diasoksiid);
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „torsades de pointes'i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviiavad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, amfoteritsiin või penitsilliin G;
- vererõhku tõstvad ravimid nagu adrenaliin või noradrenaliin;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- ravimid, mida kasutatakse söögitoru haavandite ja põletiku raviks (karbenoksoloon);

- valu vaigistavad või põletikuvastased ravimid, eriti mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid;
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal);
- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks“;
- teised kõrgvererõhuravimid, sh metüüldopa;
- rifampitsiin (kasutatakse näiteks tuberkuloosi raviks);
- naistepuna;
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekallete korral);
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.

Enne alkoholi tarvitamist pidage nõu oma arstiga. Alkohol võib põhjustada vererõhu ülemäära langust ja/või suurendada võimalust pearingluse või minestuse tekkeks.

### **Imprida HCT võtmine koos toidu ja joogiga**

Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Inimesed, kes võtavad Imprida HCT'd, ei tohiks tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini taseme tõusu veres, mis võib viia Imprida HCT vererõhku langetava toime ettearvamatu tugevnemiseni.

### **Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Te peate **informeerima oma arsti**, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Imprida HCT kasutamine enne rasedumist või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Imprida HCT asemel mõnda muud ravimit. Imprida HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

#### Imetamine

**Öelge oma arstile**, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Imprida HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Nagu ka paljude teiste kõrgvererõhuravimite puhul, võib see ravim põhjustada peeringlust. Selle sümptomi esinemisel ei tohi juhtida autot ega töötada masinate või mehhanismidega.

## **3. KUIDAS IMPRIDA HCT'D VÕTTA**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Imprida HCT tavaline annus on **üks tablett** ööpäevas.

- Kõige parem on tablett võtta iga päev kindlal kellaajal. Parim aeg on hommik.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke Imprida HCT'd koos greipfruudi või greipfruudimahlaga.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

### **Kui te võtate Imprida HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Imprida HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Imprida HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korruga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Imprida HCT võtmise**

Ravi lõpetamine Imprida HCT'ga võib põhjustada haiguse süvenemist. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

### **Võtke seda ravimit pidevalt, isegi kui te ennast hästi tunnete**

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud tunnevad ennast hästi. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Imprida HCT põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissageduse järjekorras, mis on toodud alljärgnevalt:

*väga sage:* rohkem kui 1 patsiendil 10-st

*sage:* 1...10 patsiendil 100-st

*aeg-ajalt:* 1...10 patsiendil 1000-st

*harv:* 1...10 patsiendil 10 000-st

*väga harv:* vähem kui 1 patsiendil 10 000-st

*teadmata:* esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi:**

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

#### *Sage*

- peapööritus
- madal vererõhk (nõrkustunne, peapööritustunne, äkiline teadvuse kadu)

#### *Aeg-ajalt*

- oluliselt vähenenud uriini hulk (neerufunktsiooni halvenemine)

#### *Harv*

- spontaanne veritsus
- ebaregulaarne südame rütm
- maksafunktsiooni häire

#### *Väga harv*

- allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on nt nahalööve, sügelus
- angioödeem: näo, huulte või keele turse, hingamisraskus
- suruv/pigistav valu rinnus, mis süveneb ja ei kao
- nõrkus, hematoomid, palavik ja sagedased infektsioonid
- jäikus

### **Imprida HCT muud võimalikud kõrvaltoimed:**

#### *Sage*

- ebamugavustunne kõhus pärast sööki
- väsimus
- tursed
- madal kaaliumisisaldus veres
- peavalu
- sagenenud urineerimine

#### *Aeg-ajalt*

- kiire südametegevus
- pöörlemistunne
- nägemishäire
- ebamugavustunne kõhus
- valu rinnus
- ureaalämmastiku, kreatiini ja kusihappe taseme tõus veres
- kaltsiumi, rasvade või naatriumi kõrge tase veres
- vere kaaliumisisalduse langus
- halb hingeõhk
- kõhulahtisus
- suukuivus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kehakaalu tõus
- söögiisu kaotus
- maitsetundlikkuse häired
- seljavalu
- liigese turse
- lihaskrambid/-nõrkus/-valu
- jäsemevalu
- võimetus tavaliselt seista või kõndida
- nõrkus
- koordinatsioonihäired
- pearingluse teke püsti tõusmisel või pärast pingutust
- energiapuudus
- unehäired
- surisemine või tuimus
- neuropaatia
- unisus
- järku tekkiv mööduv teadvuskadu
- vererõhu langus püsti tõusmisel
- impotentsus
- köha
- hingeldus
- kurguärritus
- liigne higistamine
- sügelus
- turse, punetus ja valu piki veeni kulgu
- naha punetus
- värisemine

#### *Teadmata*

- neerufunktsiooni peegeldavate näitajate muutus veres, kaaliumi taseme muutus veres, punavereliblede madal tase

**Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ainult amlodipiini või valsartaani või hüdroklorotiasiidi kasutamisel, kuid ei ole täheldatud Imprida HCT puhul või ei ole täheldatud suurema esinemissagedusega:**

#### Amlodipiin

##### *Sage*

- südamepekslemine
- kõhuvalu
- iiveldus
- unisus
- kuumahood

##### *Aeg-ajalt*

- kumin kõrvus
- sooletegevuse muutused
- valu
- kehakaalu langus
- liigesvalu
- värisemine
- meeleolu kõikumine
- urineerimishäired
- öine urineerimine
- rindade suurenemine meestel
- nohu
- juuste väljalangemine
- nahalööve
- punakaslillad nahalaigud
- lööve
- naha värvuse muutus

##### *Väga harv*

- madal valgevereliblede ja vereliistakute arv
- ebakorrapärane südametegevus
- südameinfarkt
- maolimaskesta- või kõhunäärmepõletik, igemete vohamine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- maksatalitluse häire, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- kõrge veresuhkru tase
- suurenenud lihasjäikus
- nahareaktsioon koos naha punetuse ja ketendusega, villide teke huultel, silmades või suus
- sügelev lööve
- veresoonte põletik

#### *Teadmata*

- jäsemete jäikus ja käte värisemine

## Valsartaan

### *Teadmata*

- kõrvalekalded punavereliblede analüüsis
- madal teatud tüüpi valgevereliblede ja vereliistakute arv
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- lihasvalu
- tugevalt vähenenud uriinieritus
- sügelus
- lööve
- veresoonte põletik

## Hüdroklorotiasiid

### *Väga sage*

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine

### *Sage*

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

### *Harv*

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- suhkrusisaldus uriinis
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusesisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine (hemolüütiline aneemia)
- naha suurenenud valgustundlikkus
- punakaslillad nahalaigud
- neerukahjustus



### *Väga harv*

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia, punavereliblede ebanormaalne lagunemine veresoontes või mujal organismis)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit)
- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs)

### *Teadmata*

- nõrkus, verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- hingeldus
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erütem)
- lihasspasmid
- palavik

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsisemaks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

## **5. KUIDAS IMPRIDA HCT'D SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Imprida HCT'd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast Kõlblik kuni:/EXP-d. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Imprida HCT'd, mille pakend on rikutud või avatud.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Imprida HCT sisaldab**

- Imprida HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, kollane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Imprida HCT välja näeb ja pakendi sisu**

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaskollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VHL”.

Imprida HCT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti, 280 tabletti sisaldavates multipakendites (multipakendis on 4 karpi, igas 70 tabletti või 20 karpi, igas 14 tabletti) ja haiglapakendites, mis sisaldavad 56, 98 või 280 tabletti üheannuselistes blistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Eesti**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

**France**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Imprida HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imprida HCT võtmist
3. Kuidas Imprida HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imprida HCT'd säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON IMPRIDA HCT JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Imprida HCT tabletid sisaldavad kolme ravimit, mida nimetatakse amlodipiiniks, valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesse, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „tiasiiddiureetikumideks”. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Kõigi kolme toimemehhanismi tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Imprida HCT'd kasutatakse kõrgvererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kes juba võtavad amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi ning kes võivad kasu saada ühe tableti võtmisest, mis sisaldab kõiki kolme ravimit.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE IMPRIDA HCT VÕTMIST

#### Ärge võtke Imprida HCT'd

- kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on parem vältida Imprida HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus).
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere- või kuseteede infektsioonide raviks) või Imprida HCT mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6, „Mida Imprida HCT sisaldab”). Kui arvate, et võite olla allergiline, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige oma arstiga.
- kui teil esineb maksahaigus, väikeste maksasiseste sapiteede kahjustus (biliaarne tsirroos), mis viib sapi kogunemiseni maksas (kolestaas).

- kui teil on **tõsised** neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi.
- kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on ravist hoolimata liiga madal.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on ravist hoolimata liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihaapekristallid liigestes).

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, ärge Imprida HCT'd võtke ja rääkige sellest oma arstile.**

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Imprida HCT**

- kui teie veres on madal kaaliumi või magneesiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on lihasnõrkus, lihasspasmid, südame rütmihäired, või ilma).
- kui teie veres on madal naatriumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on väsimus, segasus, lihastõmbused, krambid, või ilma).
- kui teie veres on kõrge kaltsiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihasnõrkus ja -tõmbused, või ilma).
- kui te võtate ravimeid või aineid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin. Vajalikuks võib osutada vere kaaliumisisalduse regulaarne kontroll.
- kui teil on probleeme neerudega, teile on tehtud neerusiirdamine või kui teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või koronaartõbi, eriti kui te võtate Imprida HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg).
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenooosiks”) või et teie südamelihase on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopatiaks”).
- kui teil esineb aldosteronism. See on haigus, mille puhul neerupealised toodavad liiga palju aldosterooniks nimetatud hormooni. Kui see kehtib teie kohta, siis ei ole Imprida HCT kasutamine soovitatav.
- kui teil esineb haigus, mida nimetatakse süsteemseks erütematoosluupuseks (tuntud ka kui „luupus“ või „SLE“).
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli või triglütseriidide sisaldus.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.
- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon teiste kõrgvererõhuravimite või diureetikumide (teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse „vett väljaviiivateks tablettideks“) suhtes, eriti kui teil on astma või allergiad.
- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil tekib Imprida HCT-ravi ajal pearinglus ja/või minestus, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Imprida HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

**Kui midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga.**

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Imprida HCT kasutamine ei ole soovitatav varase raseduse ajal ning seda ei tohi võtta, kui te olete rase üle 3 kuu, kuna selles staadiumis võib see tõsiselt kahjustada teie last (vt lõik „Rasedus ja imetamine”).

Imprida HCT kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

### **Imprida HCT ja vanemad inimesed (65-aastased ja vanemad)**

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Imprida HCT'd kasutada samades annustes nagu teised täiskasvanud ning samal viisil nagu nad on siia maani võtnud kolme toimeainet, milleks on amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Eakatel patsientidel, iseäranis neil, kes võtavad Imprida HCT maksimaalset annust (10 mg/320 mg/25 mg), tuleks regulaarselt mõõta vererõhku.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Arst võib muuta annust või rakendada muid ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See on eriti tähtis juhul, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimite:

#### Ärge võtke koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin;

#### Ettevaatlik peab olema võtmisel koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal);
- amantadiin (parkinsonismi vastane ravim, mida kasutatakse viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks);
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral);
- krampivastased ravimid ja meeleolu stabiliseerivad ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon);
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge kolesterooli sisalduse raviks);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral organi äratõuke vältimiseks ja teiste haiguste, nt reumatoidartriidi või atoopilise dermatiidi raviks);
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid;
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildidiagnostika uuringuteks);
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid);
- podagra ravimid, näiteks allopurinool;
- ravimid, mille toimel võib tõusta veresuhkru tase (beetablokaatorid, diasoksiid);
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „torsades de pointes'i“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid;
- ravimid, mille toimel võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviiavad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, amfoteritsiin või penitsilliin G;
- vererõhku tõstvad ravimid nagu adrenaliin või noradrenaliin;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- ravimid, mida kasutatakse söögitoru haavandite ja põletiku raviks (karbenoksoloon);

- valu vaigistavad või põletikuvastased ravimid, eriti mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid;
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal);
- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks“;
- teised kõrgvererõhuravimid, sh metüüldopa;
- rifampitsiin (kasutatakse näiteks tuberkuloosi raviks);
- naistepuna;
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekalletel korral);
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.

Enne alkoholi tarvitamist pidage nõu oma arstiga. Alkohol võib põhjustada vererõhu ülemäära langust ja/või suurendada võimalust pearingluse või minestuse tekkeks.

### **Imprida HCT võtmine koos toidu ja joogiga**

Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Inimesed, kes võtavad Imprida HCT'd, ei tohiks tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini taseme tõusu veres, mis võib viia Imprida HCT vererõhku langetava toime ettearvamatule tugevnemiseni.

### **Rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Te peate **informeerima oma arsti**, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Imprida HCT kasutamine enne rasedumist või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Imprida HCT asemel mõnda muud ravimit. Imprida HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

#### Imetamine

**Öelge oma arstile**, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Imprida HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Nagu ka paljude teiste kõrgvererõhuravimite puhul, võib see ravim põhjustada peeringlust. Selle sümptomi esinemisel ei tohi juhtida autot ega töötada masinate või mehhanismidega.

## **3. KUIDAS IMPRIDA HCT'D VÕTTA**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Imprida HCT tavaline annus on **üks tablett** ööpäevas.

- Kõige parem on tablett võtta iga päev kindlal kellaajal. Parim aeg on hommik.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Imprida HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke Imprida HCT'd koos greipfruudi või greipfruudimahlaga.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

### **Kui te võtate Imprida HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Imprida HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Imprida HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korraga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Imprida HCT võtmise**

Ravi lõpetamine Imprida HCT'ga võib põhjustada haiguse süvenemist. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

### **Võtke seda ravimit pidevalt, isegi kui te ennast hästi tunnete**

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud tunnevad ennast hästi. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Imprida HCT põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud esinemissageduse järjekorras, mis on toodud alljärgnevalt:

*väga sage:* rohkem kui 1 patsiendil 10-st

*sage:* 1...10 patsiendil 100-st

*aeg-ajalt:* 1...10 patsiendil 1000-st

*harv:* 1...10 patsiendil 10 000-st

*väga harv:* vähem kui 1 patsiendil 10 000-st

*teadmata:* esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi:**

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

*Sage*

- peapööritus
- madal vererõhk (nõrkustunne, peapööritustunne, äkiline teadvuse kadu)

*Aeg-ajalt*

- oluliselt vähenenud uriini hulk (neerufunktsiooni halvenemine)

*Harv*

- spontaanne veritsus
- ebaregulaarne südame rütm
- maksafunktsiooni häire

*Väga harv*

- allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on nt nahalööve, sügelus
- angioödeem: näo, huulte või keele turse, hingamisraskus
- suruv/pigistav valu rinnus, mis süveneb ja ei kao
- nõrkus, hematoomid, palavik ja sagedased infektsioonid
- jäikus



### **Imprida HCT muud võimalikud kõrvaltoimed:**

#### *Sage*

- ebamugavustunne kõhus pärast sööki
- väsimus
- tursed
- madal kaaliumisisaldus veres
- peavalu
- sagenenud urineerimine

#### *Aeg-ajalt*

- kiire südametegevus
- pöörlemistunne
- nägemishäire
- ebamugavustunne kõhus
- valu rinnus
- ureaalämmastiku, kreatiini ja kusihappe taseme tõus veres
- kaltsiumi, rasvade või naatriumi kõrge tase veres
- vere kaaliumisisalduse langus
- halb hingeõhk
- kõhulahtisus
- suukuivus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kehakaalu tõus
- söögiisu kaotus
- maitsetundlikkuse häired
- seljavalu
- liigese turse
- lihaskrambid/-nõrkus/-valu
- jäsemevalu
- võimetus tavaliselt seista või kõndida
- nõrkus
- koordinatsioonihäired
- pearingluse teke püsti tõusmisel või pärast pingutust
- energiapuudus
- unehäired
- surisemine või tuimus
- neuropaatia
- unisus
- järku tekkiv mööduv teadvuskadu
- vererõhu langus püsti tõusmisel
- impotentsus
- köha
- hingeldus
- kurguärritus
- liigne higistamine
- sügelus
- turse, punetus ja valu piki veeni kulgu
- naha punetus
- värisemine

#### *Teadmata*

- neerufunktsiooni peegeldavate näitajate muutus veres, kaaliumi taseme muutus veres, punavereliblede madal tase

**Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ainult amlodipiini või valsartaani või hüdroklorotiasiidi kasutamisel, kuid ei ole täheldatud Imprida HCT puhul või ei ole täheldatud suurema esinemissagedusega:**

#### Amlodipiin

##### *Sage*

- südamepekslemine
- kõhuvalu
- iiveldus
- unisus
- kuumahood

##### *Aeg-ajalt*

- kumin kõrvus
- sooletegevuse muutused
- valu
- kehakaalu langus
- liigesvalu
- värisemine
- meeleolu kõikumine
- urineerimishäired
- öine urineerimine
- rindade suurenemine meestel
- nohu
- juuste väljalangemine
- nahalööve
- punakaslillad nahalaigud
- lööve
- naha värvuse muutus

##### *Väga harv*

- madal valgevereliblede ja vereliistakute arv
- ebakorrapärane südametegevus
- südameinfarkt
- maolimaskesta- või kõhunäärmepõletik, igemete vohamine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- maksatalitluse häire, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- kõrge veresuhkru tase
- suurenenud lihasjäikus
- nahareaktsioon koos naha punetuse ja ketendusega, villide teke huultel, silmades või suus
- sügelev lööve
- veresoonte põletik

#### *Teadmata*

- jäsemete jäikus ja käte värisemine

## Valsartaan

### *Teadmata*

- kõrvalekalded punaverelibledede analüüsis
- madal teatud tüüpi valgeverelibledede ja vereliistakute arv
- vere kaaliumisisalduse suurenemine
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- allergiline reaktsioon, kaasa arvatud sügavam nahaturse ja hingamisraskus
- lihasvalu
- tugevalt vähenenud uriinieritus
- sügelus
- lööve
- veresoonte põletik

## Hüdroklorotiasiid

### *Väga sage*

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine

### *Sage*

- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

### *Harv*

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- suhkrusisaldus uriinis
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetuse seisundi halvenemine
- kurb meeleolu (depressioon)
- ebakorrapärane südame tegevus
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine (hemolüütiline aneemia)
- naha suurenenud valgustundlikkus
- punakaslillad nahalaigud
- neerukahjustus

### *Väga harv*

- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgeverelibledede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia, punaverelibledede ebanormaalne lagunemine veresoontes või mujal organismis)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (ülitundlikkusreaktsioonid)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, hingeldus (respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit)

- näo turse, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüüs)

#### *Teadmata*

- nõrkus, verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- hingeldus
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud)
- raske nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmades või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- palavik

**Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

## **5. KUIDAS IMPRIDA HCT'D SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Imprida HCT'd pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast Kõlblik kuni:/EXP-d. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Imprida HCT'd, mille pakend on rikunud või avatud.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Imprida HCT sisaldab**

- Imprida HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi. Abiained on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, kollane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Imprida HCT välja näeb ja pakendi sisu**

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaskollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VFL”.

Imprida HCT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti, 280 tabletti sisaldavates multipakendites (multipakendis on 4 karpi, igas 70 tabletti või 20 karpi, igas 14 tabletti) ja haiglapakendites, mis sisaldavad 56, 98 või 280 tabletti üheannuselistes blistrites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Eesti**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud