

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse di colore bianco, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VCL" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Imprida HCT è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a Imprida HCT i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Imprida HCT si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di Imprida HCT è 10 mg/320 mg/25 mg.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Imprida HCT è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

A causa del componente valsartan, Imprida HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l'uso di Imprida HCT in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

C'è un'esperienza limitata con l'uso di Imprida HCT, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non vi è stato un uso rilevante di Imprida HCT nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) nell'indicazione di ipertensione essenziale.

Modo di somministrazione

Imprida HCT può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Imprida HCT. Imprida HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Se durante l'uso di Imprida HCT si verifica un'eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata un'infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Modifiche degli elettroliti sierici

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Nello studio controllato con Imprida HCT, in molti pazienti gli effetti controbilanciati di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

Valsartan

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Il trattamento con Imprida HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, Imprida HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Imprida HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

Insufficienza renale

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Imprida HCT è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Imprida HCT nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati sull'uso di Imprida HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico.

Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di Imprida HCT in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Insufficienza epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile, mentre l'amlodipina è estesamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto Imprida HCT non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica o mitralica o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone non è attivato. Pertanto Imprida HCT non è raccomandato in questa popolazione.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Imprida HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Imprida HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Imprida HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generali

Si deve usare particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e Imprida HCT. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia è importante considerare che Imprida HCT può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Uso concomitante non raccomandato

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|---|
| Valsartan e HCT | Litio | In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, come idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A seguito della mancata esperienza sull'uso contemporaneo di litio e valsartan, questa associazione non è raccomandata. Qualora fosse necessaria la somministrazione contemporanea, si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4). |
| Valsartan | Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio | Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio. |
| Amlodipina | Pompelmo o succo di pompelmo | La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa. |

Uso concomitante che richiede cautela

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Amlodipina | <i>Inibitori del CYP3A4</i> (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) | L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose. |
| | <i>Induttori del CYP3A4</i> (agenti anticonvulsivanti [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [erba di San Giovanni]) | Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4. |

| | | |
|-----------------|--|---|
| | <i>Simvastatina</i> | La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina. |
| | <i>Dantrolene (infusione)</i> | Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna. |
| Valsartan e HCT | <i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi</i> | I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di Imprida HCT e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente. |
| Valsartan | <i>Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)</i> | I risultati di uno studio <i>in vitro</i> sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan. |
| HCT | <i>Alcolici, barbiturici o narcotici</i> | La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica. |
| | <i>Amantadina</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina. |
| | <i>Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica</i> | La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico. |
| | <i>Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)</i> – <i>Metformina</i> | I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide. |

| | |
|---|---|
| <i>Beta bloccanti e diazossido</i> | L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido. |
| <i>Ciclosporina</i> | La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso. |
| <i>Agenti citotossici</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori. |
| <i>Glicosidi digitatici</i> | Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale. |
| <i>Agenti di contrasto iodati</i> | In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione. |
| <i>Resine a scambio ionico</i> | L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio</i> | L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio</i> | L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali. |
| <i>Medicinali che possono indurre torsione di punta</i> | Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre <i>torsione di punta</i> , in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici. |
| <i>Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)</i> | Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo. |

| | |
|--|---|
| <i>Metildopa</i> | Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa. |
| <i>Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti</i> (ad es. tubocurarina) | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro. |
| <i>Altri farmaci antipertensivi</i> | I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]). |
| <i>Amine pressorie</i> (ad es. adrenalina, noradrenalina) | L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso. |
| <i>Vitamina D e sali di calcio</i> | La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio. |

Nessuna interazione

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Valsartan | <i>Altri</i> (cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide) | In monoterapia con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Alcune di queste sostanze possono interagire con la componente idroclorotiazide di Imprida HCT (vedere le interazioni relative a HCT). |
| Amlodipina | <i>Altri</i> | In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine. |

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Valsartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Non vi è esperienza sull'uso di Imprida HCT in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan e/o amlodipina durante l'allattamento.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Imprida HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Imprida HCT è usato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non vi sono studi clinici sulla fertilità con Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Imprida HCT di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con Imprida HCT e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

Informazioni su Imprida HCT

La sicurezza di Imprida HCT è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con Imprida HCT sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di Imprida HCT sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.

Molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse | Frequenza | | | |
|---|--|-------------|------------|-----------|--------------|
| | | Imprida HCT | Amlodipina | Valsartan | HCT |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Agranulocitosi, depressione del midollo osseo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito | -- | -- | Non nota | -- |
| | Anemia emolitica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Leucopenia | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Neutropenia | -- | -- | Non nota | -- |
| | Trombocitopenia, talvolta con porpora | -- | Molto raro | Non nota | Raro |
| | Anemia aplastica | -- | -- | -- | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | -- | Molto raro | Non nota | Molto raro |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Anoressia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Ipercalcemia | Non comune | -- | -- | Raro |
| | Iperglicemia | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Iperlipidemia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Iperuricemia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Alcalosi ipocloremica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Ipokaliemia | Comune | -- | -- | Molto comune |
| | Ipomagnesiemia | -- | -- | -- | Comune |
| | Iponatremia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Peggioramento dello stato metabolico diabetico | -- | -- | -- | Raro |
| Disturbi psichiatrici | Depressione | -- | -- | -- | Raro |
| | Insomnia/disturbi del sonno | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Variazioni dell'umore | -- | Non comune | -- | |
| Patologie del sistema nervoso | Coordinazione anormale | Non comune | -- | -- | -- |
| | Capogiri | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Capogiri posturali, capogiri da sforzo | Non comune | -- | -- | -- |
| | Disgeusia | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Sindrome extrapiramidale | -- | Non nota | -- | -- |
| | Cefalea | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Ipertonia | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Letargia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Parestesia | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Neuropatia periferica, neuropatia | Non comune | Molto raro | -- | -- |
| | Sonnolenza | Non comune | Comune | -- | -- |
| | Sincope | Non comune | Non comune | -- | -- |
| Tremore | -- | Non comune | -- | -- | |
| Patologie dell'occhio | Glaucoma acuto ad angolo chiuso | -- | -- | -- | Non nota |
| | Compromissione della vista | Non comune | Non comune | -- | Raro |

| | | | | | |
|---|--|------------|------------|------------|------------|
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Tinnito | -- | Non comune | -- | -- |
| | Vertigini | Non comune | -- | Non comune | -- |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | -- | Comune | -- | -- |
| | Tachicardia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Infarto miocardico | -- | Molto raro | -- | -- |
| Patologie vascolari | Vampate | -- | Comune | -- | -- |
| | Ipotensione | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Ipotensione ortostatica | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Flebite, tromboflebite | Non comune | -- | -- | -- |
| | Vasculite | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Non comune | Molto raro | Non comune | -- |
| | Dispnea | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Rinite | -- | Non comune | -- | -- |
| | Irritazione alla gola | Non comune | -- | -- | -- |
| Patologie gastrointestinali | Disturbi addominali, dolore addominale superiore | Non comune | Comune | Non comune | Raro |
| | Respiro maleodorante | Non comune | -- | -- | -- |
| | Abitudini intestinali modificate | -- | Non comune | -- | -- |
| | Costipazione | -- | -- | -- | Raro |
| | Diminuzione dell'appetito | -- | -- | -- | Comune |
| | Diarrea | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Bocca secca | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Dispepsia | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Gastrite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Iperplasia gengivale | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Nausea | Non comune | Comune | -- | Comune |
| | Pancreatite | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Vomito | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| Patologie epatobiliari | Innalzamento degli enzimi epatici, compreso aumento della bilirubina sierica | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Epatite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Colestasi intraepatica, ittero | -- | Molto raro | -- | Raro |

| | | | | | |
|--|---|------------|------------|------------|------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia | -- | Non comune | -- | |
| | Angioedema | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Eritema multiforme | -- | Molto raro | -- | Non nota |
| | Esantema | -- | Non comune | -- | -- |
| | Iperidrosi | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Reazione da fotosensibilità* | -- | -- | -- | Raro |
| | Prurito | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Porpora | -- | Non comune | -- | Raro |
| | Eruzione cutanea | -- | Non comune | Non nota | Comune |
| | Scolorimento della cute | -- | Non comune | -- | -- |
| | Orticaria e altre forme di eruzione cutanea | -- | Molto raro | -- | Comune |
| | Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica | -- | -- | -- | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Dolore alla schiena | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Gonfiore articolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Spasmo muscolare | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Debolezza muscolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Mialgia | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Dolore alle estremità | Non comune | -- | -- | -- |
| Patologie renali e urinarie | Innalzamento della creatinina sierica | Non comune | -- | Non nota | -- |
| | Disturbi della minzione | | Non comune | | |
| | Nicturia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Pollakiuria | Comune | Non comune | | |
| | Disfunzione renale | -- | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza renale acuta | Non comune | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza e compromissione renale | -- | -- | Non nota | Raro |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Impotenza | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Ginecomastia | | Non comune | -- | -- |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Abasia, disturbo di andatura | Non comune | -- | -- | -- |
| | Astenia | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Disagio, malessere | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Affaticamento | Comune | Comune | Non comune | -- |
| | Dolore toracico non cardiaco | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Edema | Comune | Comune | -- | -- |
| | Dolore | -- | Non comune | -- | -- |
| Piressia | -- | -- | -- | Non nota | |

| | | | | | |
|-------------------|--------------------------------------|------------|------------|----------|--------------|
| Esami diagnostici | Aumento dei lipidi | | -- | | Molto comune |
| | Aumento dell'azoto ureico nel sangue | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento dell'acido urico nel sangue | Non comune | -- | -- | |
| | Glicosuria | | | | Raro |
| | Diminuzione del potassio sierico | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento del potassio sierico | -- | -- | Non nota | -- |
| | Aumento di peso | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Diminuzione di peso | -- | Non comune | -- | -- |

* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Imprida HCT. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di Imprida HCT richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Amlodipina

In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

Valsartan

E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

Idroclorotiazide

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati (valsartan), associazioni con derivati diidropiridinici (amlodipina) e diuretici tiazidici (idroclorotiazide), codice ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e idroclorotiazide.

Imprida HCT associa tre farmaci antipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Imprida HCT è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, or idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con HCT sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Imprida HCT. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Imprida HCT da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) (p<0,0001).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

Amlodipina

La componente amlodipina di Imprida HCT inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad aumenti della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Valsartan

Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito del Cl⁻, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imprida HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linearità

Amlodipina, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Imprida HCT in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Imprida HCT sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

Amlodipina

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione: L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

Eliminazione: L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Valsartan

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

Distribuzione: Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione: Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione: Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua clearance renale è 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento: Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione: L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

Eliminazione: L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dall'insufficienza renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

I pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Per il componente valsartan, Imprida HCT è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide (Imprida HCT), non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di Imprida HCT per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Valsartan

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple da 280 compresse, costituite da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC per uso ospedaliero:

Confezioni: 56, 98 o 280 compresse rivestite con film

Confezioni multiple da 280 compresse costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/570/001-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.10.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse di colore giallo chiaro, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VDL" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Imprida HCT è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a Imprida HCT i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Imprida HCT si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di Imprida HCT è 10 mg/320 mg/25 mg.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Imprida HCT è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

A causa del componente valsartan, Imprida HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l'uso di Imprida HCT in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

C'è un'esperienza limitata con l'uso di Imprida HCT, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non vi è stato un uso rilevante di Imprida HCT nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) nell'indicazione di ipertensione essenziale.

Modo di somministrazione

Imprida HCT può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Imprida HCT. Imprida HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Se durante l'uso di Imprida HCT si verifica un'eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata un'infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Modifiche degli elettroliti sierici

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Nello studio controllato con Imprida HCT, in molti pazienti gli effetti controbilanciati di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

Valsartan

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Il trattamento con Imprida HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, Imprida HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Imprida HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

Insufficienza renale

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Imprida HCT è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Imprida HCT nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati sull'uso di Imprida HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico.

Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di Imprida HCT in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Insufficienza epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile, mentre l'amlodipina è estesamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto Imprida HCT non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica o mitralica o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone non è attivato. Pertanto Imprida HCT non è raccomandato in questa popolazione.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Imprida HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Imprida HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Imprida HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generali

Si deve usare particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e Imprida HCT. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia è importante considerare che Imprida HCT può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Uso concomitante non raccomandato

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|---|
| Valsartan e HCT | Litio | In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, come idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A seguito della mancata esperienza sull'uso contemporaneo di litio e valsartan, questa associazione non è raccomandata. Qualora fosse necessaria la somministrazione contemporanea, si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4). |
| Valsartan | Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio | Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio. |
| Amlodipina | Pompelmo o succo di pompelmo | La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa. |

Uso concomitante che richiede cautela

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Amlodipina | <i>Inibitori del CYP3A4</i> (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) | L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose. |
| | <i>Induttori del CYP3A4</i> (agenti anticonvulsivanti [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [erba di San Giovanni]) | Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4. |

| | | |
|-----------------|--|---|
| | <i>Simvastatina</i> | La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina. |
| | <i>Dantrolene (infusione)</i> | Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna. |
| Valsartan e HCT | <i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi</i> | I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di Imprida HCT e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente. |
| Valsartan | <i>Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)</i> | I risultati di uno studio <i>in vitro</i> sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan. |
| HCT | <i>Alcolici, barbiturici o narcotici</i> | La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica. |
| | <i>Amantadina</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina. |
| | <i>Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica</i> | La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico. |
| | <i>Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)</i> – <i>Metformina</i> | I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide. |

| | |
|--|---|
| <i>Beta bloccanti e diazossido</i> | L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido. |
| <i>Ciclosporina</i> | La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso. |
| <i>Agenti citotossici</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamida, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori. |
| <i>Glicosidi digitatici</i> | Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale. |
| <i>Agenti di contrasto iodati</i> | In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione. |
| <i>Resine a scambio ionico</i> | L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio</i> | L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio</i> | L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali. |
| <i>Medicinali che possono indurre torsione di punta</i> | Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre <i>torsione di punta</i> , in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici. |
| <i>Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazione e allopurinolo)</i> | Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfipirazione. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo. |

| | |
|--|---|
| <i>Metildopa</i> | Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa. |
| <i>Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti</i> (ad es. tubocurarina) | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro. |
| <i>Altri farmaci antipertensivi</i> | I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]). |
| <i>Amine pressorie</i> (ad es. adrenalina, noradrenalina) | L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso. |
| <i>Vitamina D e sali di calcio</i> | La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio. |

Nessuna interazione

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Valsartan | <i>Altri</i> (cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide) | In monoterapia con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Alcune di queste sostanze possono interagire con la componente idroclorotiazide di Imprida HCT (vedere le interazioni relative a HCT). |
| Amlodipina | <i>Altri</i> | In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine. |

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Valsartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Non vi è esperienza sull'uso di Imprida HCT in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan e/o amlodipina durante l'allattamento.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Imprida HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Imprida HCT è usato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non vi sono studi clinici sulla fertilità con Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Imprida HCT di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con Imprida HCT e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

Informazioni su Imprida HCT

La sicurezza di Imprida HCT è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con Imprida HCT sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di Imprida HCT sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.

Molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse | Frequenza | | | |
|---|--|-------------|------------|-----------|--------------|
| | | Imprida HCT | Amlodipina | Valsartan | HCT |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Agranulocitosi, depressione del midollo osseo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito | -- | -- | Non nota | -- |
| | Anemia emolitica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Leucopenia | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Neutropenia | -- | -- | Non nota | -- |
| | Trombocitopenia, talvolta con porpora | -- | Molto raro | Non nota | Raro |
| | Anemia aplastica | -- | -- | -- | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | -- | Molto raro | Non nota | Molto raro |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Anoressia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Ipercalcemia | Non comune | -- | -- | Raro |
| | Iperglicemia | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Iperlipidemia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Iperuricemia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Alcalosi ipocloremica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Ipokaliemia | Comune | -- | -- | Molto comune |
| | Ipomagnesiemia | -- | -- | -- | Comune |
| | Iponatremia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Peggioramento dello stato metabolico diabetico | -- | -- | -- | Raro |
| Disturbi psichiatrici | Depressione | -- | -- | -- | Raro |
| | Insonnia/disturbi del sonno | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Variazioni dell'umore | -- | Non comune | -- | |
| Patologie del sistema nervoso | Coordinazione anormale | Non comune | -- | -- | -- |
| | Capogiri | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Capogiri posturali, capogiri da sforzo | Non comune | -- | -- | -- |
| | Disgeusia | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Sindrome extrapiramidale | -- | Non nota | -- | -- |
| | Cefalea | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Ipertonia | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Letargia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Parestesia | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Neuropatia periferica, neuropatia | Non comune | Molto raro | -- | -- |
| | Sonnolenza | Non comune | Comune | -- | -- |
| | Sincope | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Tremore | -- | Non comune | -- | -- |

| | | | | | |
|---|--|--|------------|------------|------------|
| Patologie dell'occhio | Glaucoma acuto ad angolo chiuso | -- | -- | -- | Non nota |
| | Compromissione della vista | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Tinnito | -- | Non comune | -- | -- |
| | Vertigini | Non comune | -- | Non comune | -- |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | -- | Comune | -- | -- |
| | Tachicardia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Infarto miocardico | -- | Molto raro | -- | -- |
| Patologie vascolari | Vampate | -- | Comune | -- | -- |
| | Ipotensione | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Ipotensione ortostatica | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Flebite, tromboflebite | Non comune | -- | -- | -- |
| | Vasculite | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Non comune | Molto raro | Non comune | -- |
| | Dispnea | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Rinite | -- | Non comune | -- | -- |
| | Irritazione alla gola | Non comune | -- | -- | -- |
| Patologie gastrointestinali | Disturbi addominali, dolore addominale superiore | Non comune | Comune | Non comune | Raro |
| | Respiro maleodorante | Non comune | -- | -- | -- |
| | Abitudini intestinali modificate | -- | Non comune | -- | -- |
| | Costipazione | -- | -- | -- | Raro |
| | Diminuzione dell'appetito | -- | -- | -- | Comune |
| | Diarrea | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Bocca secca | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Dispepsia | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Gastrite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Iperplasia gengivale | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Nausea | Non comune | Comune | -- | Comune |
| | Pancreatite | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Vomito | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Patologie epatobiliari | Innalzamento degli enzimi epatici, compreso aumento della bilirubina sierica | -- | Molto raro | Non nota |
| Epatite | | -- | Molto raro | -- | -- |
| Colestasi intraepatica, ittero | | -- | Molto raro | -- | Raro |

| | | | | | |
|--|---|------------|------------|------------|------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia | -- | Non comune | -- | |
| | Angioedema | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Eritema multiforme | -- | Molto raro | -- | Non nota |
| | Esantema | -- | Non comune | -- | -- |
| | Iperidrosi | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Reazione da fotosensibilità* | -- | -- | -- | Raro |
| | Prurito | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Porpora | -- | Non comune | -- | Raro |
| | Eruzione cutanea | -- | Non comune | Non nota | Comune |
| | Scolorimento della cute | -- | Non comune | -- | -- |
| | Orticaria e altre forme di eruzione cutanea | -- | Molto raro | -- | Comune |
| | Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica | -- | -- | -- | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Dolore alla schiena | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Gonfiore articolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Spasmo muscolare | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Debolezza muscolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Mialgia | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Dolore alle estremità | Non comune | -- | -- | -- |
| Patologie renali e urinarie | Innalzamento della creatinina sierica | Non comune | -- | Non nota | -- |
| | Disturbi della minzione | | Non comune | | |
| | Nicturia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Pollakiuria | Comune | Non comune | | |
| | Disfunzione renale | -- | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza renale acuta | Non comune | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza e compromissione renale | -- | -- | Non nota | Raro |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Impotenza | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Ginecomastia | | Non comune | -- | -- |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Abasia, disturbo di andatura | Non comune | -- | -- | -- |
| | Astenia | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Disagio, malessere | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Affaticamento | Comune | Comune | Non comune | -- |
| | Dolore toracico non cardiaco | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Edema | Comune | Comune | -- | -- |
| | Dolore | -- | Non comune | -- | -- |
| Piressia | -- | -- | -- | Non nota | |

| | | | | | |
|-------------------|--------------------------------------|------------|------------|----------|--------------|
| Esami diagnostici | Aumento dei lipidi | | -- | | Molto comune |
| | Aumento dell'azoto ureico nel sangue | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento dell'acido urico nel sangue | Non comune | -- | -- | |
| | Glicosuria | | | | Raro |
| | Diminuzione del potassio sierico | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento del potassio sierico | -- | -- | Non nota | -- |
| | Aumento di peso | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Diminuzione di peso | -- | Non comune | -- | -- |

* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Imprida HCT. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di Imprida HCT richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Amlodipina

In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

Valsartan

E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

Idroclorotiazide

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati (valsartan), associazioni con derivati diidropiridinici (amlodipina) e diuretici tiazidici (idroclorotiazide), codice ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e idroclorotiazide.

Imprida HCT associa tre farmaci antipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Imprida HCT è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, or idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con HCT sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Imprida HCT. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Imprida HCT da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) (p<0,0001).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

Amlodipina

La componente amlodipina di Imprida HCT inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad aumenti della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Valsartan

Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito del Cl⁻, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imprida HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linearità

Amlodipina, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Imprida HCT in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Imprida HCT sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

Amlodipina

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione: L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

Eliminazione: L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Valsartan

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

Distribuzione: Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione: Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione: Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua clearance renale è 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento: Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione: L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

Eliminazione: L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dall'insufficienza renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

I pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Per il componente valsartan, Imprida HCT è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide (Imprida HCT), non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di Imprida HCT per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Valsartan

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Macrogol 4000
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple da 280 compresse, costituite da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC per uso ospedaliero:

Confezioni: 56, 98 o 280 compresse rivestite con film

Confezioni multiple da 280 compresse costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/570/013-024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.10.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse di colore giallo, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VEL" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Imprida HCT è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a Imprida HCT i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Imprida HCT si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di Imprida HCT è 10 mg/320 mg/25 mg.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Imprida HCT è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

A causa del componente valsartan, Imprida HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l'uso di Imprida HCT in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

C'è un'esperienza limitata con l'uso di Imprida HCT, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non vi è stato un uso rilevante di Imprida HCT nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) nell'indicazione di ipertensione essenziale.

Modo di somministrazione

Imprida HCT può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Imprida HCT. Imprida HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Se durante l'uso di Imprida HCT si verifica un'eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata un'infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Modifiche degli elettroliti sierici

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Nello studio controllato con Imprida HCT, in molti pazienti gli effetti controbilanciati di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

Valsartan

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Il trattamento con Imprida HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, Imprida HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Imprida HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

Insufficienza renale

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Imprida HCT è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Imprida HCT nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati sull'uso di Imprida HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico.

Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di Imprida HCT in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Insufficienza epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile, mentre l'amlodipina è estesamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto Imprida HCT non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica o mitralica o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone non è attivato. Pertanto Imprida HCT non è raccomandato in questa popolazione.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Imprida HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Imprida HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Imprida HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generali

Si deve usare particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e Imprida HCT. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia è importante considerare che Imprida HCT può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Uso concomitante non raccomandato

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|---|
| Valsartan e HCT | Litio | In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, come idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A seguito della mancata esperienza sull'uso contemporaneo di litio e valsartan, questa associazione non è raccomandata. Qualora fosse necessaria la somministrazione contemporanea, si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4). |
| Valsartan | Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio | Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio. |
| Amlodipina | Pompelmo o succo di pompelmo | La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa. |

Uso concomitante che richiede cautela

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Amlodipina | <i>Inibitori del CYP3A4</i> (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) | L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose. |
| | <i>Induttori del CYP3A4</i> (agenti anticonvulsivanti [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [erba di San Giovanni]) | Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4. |

| | | |
|-----------------|--|---|
| | <i>Simvastatina</i> | La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina. |
| | <i>Dantrolene (infusione)</i> | Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna. |
| Valsartan e HCT | <i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi</i> | I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di Imprida HCT e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente. |
| Valsartan | <i>Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)</i> | I risultati di uno studio <i>in vitro</i> sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan. |
| HCT | <i>Alcolici, barbiturici o narcotici</i> | La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica. |
| | <i>Amantadina</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina. |
| | <i>Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica</i> | La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico. |
| | <i>Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)</i> – <i>Metformina</i> | I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide. |

| | |
|---|---|
| <i>Beta bloccanti e diazossido</i> | L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido. |
| <i>Ciclosporina</i> | La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso. |
| <i>Agenti citotossici</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori. |
| <i>Glicosidi digitatici</i> | Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale. |
| <i>Agenti di contrasto iodati</i> | In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione. |
| <i>Resine a scambio ionico</i> | L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio</i> | L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio</i> | L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali. |
| <i>Medicinali che possono indurre torsione di punta</i> | Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre <i>torsione di punta</i> , in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici. |
| <i>Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)</i> | Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo. |

| | |
|--|---|
| <i>Metildopa</i> | Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa. |
| <i>Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti</i> (ad es. tubocurarina) | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro. |
| <i>Altri farmaci antipertensivi</i> | I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]). |
| <i>Amine pressorie</i> (ad es. adrenalina, noradrenalina) | L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso. |
| <i>Vitamina D e sali di calcio</i> | La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio. |

Nessuna interazione

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Valsartan | <i>Altri</i> (cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide) | In monoterapia con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Alcune di queste sostanze possono interagire con la componente idroclorotiazide di Imprida HCT (vedere le interazioni relative a HCT). |
| Amlodipina | <i>Altri</i> | In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine. |

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Valsartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Non vi è esperienza sull'uso di Imprida HCT in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan e/o amlodipina durante l'allattamento.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Imprida HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Imprida HCT è usato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non vi sono studi clinici sulla fertilità con Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi, Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Imprida HCT di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con Imprida HCT e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

Informazioni su Imprida HCT

La sicurezza di Imprida HCT è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con Imprida HCT sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di Imprida HCT sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.

Molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse | Frequenza | | | |
|---|--|-------------|------------|-----------|--------------|
| | | Imprida HCT | Amlodipina | Valsartan | HCT |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Agranulocitosi, depressione del midollo osseo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito | -- | -- | Non nota | -- |
| | Anemia emolitica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Leucopenia | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Neutropenia | -- | -- | Non nota | -- |
| | Trombocitopenia, talvolta con porpora | -- | Molto raro | Non nota | Raro |
| | Anemia aplastica | -- | -- | -- | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | -- | Molto raro | Non nota | Molto raro |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Anoressia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Ipercalcemia | Non comune | -- | -- | Raro |
| | Iperglicemia | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Iperlipidemia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Iperuricemia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Alcalosi ipocloremica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Ipokaliemia | Comune | -- | -- | Molto comune |
| | Ipomagnesiemia | -- | -- | -- | Comune |
| | Iponatremia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Peggioramento dello stato metabolico diabetico | -- | -- | -- | Raro |
| Disturbi psichiatrici | Depressione | -- | -- | -- | Raro |
| | Insomnia/disturbi del sonno | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Variazioni dell'umore | -- | Non comune | -- | |
| Patologie del sistema nervoso | Coordinazione anormale | Non comune | -- | -- | -- |
| | Capogiri | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Capogiri posturali, capogiri da sforzo | Non comune | -- | -- | -- |
| | Disgeusia | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Sindrome extrapiramidale | -- | Non nota | -- | -- |
| | Cefalea | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Ipertonia | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Letargia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Parestesia | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Neuropatia periferica, neuropatia | Non comune | Molto raro | -- | -- |
| | Sonnolenza | Non comune | Comune | -- | -- |
| | Sincope | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Tremore | -- | Non comune | -- | -- |

| | | | | | |
|---|--|--|------------|------------|------------|
| Patologie dell'occhio | Glaucoma acuto ad angolo chiuso | -- | -- | -- | Non nota |
| | Compromissione della vista | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Tinnito | -- | Non comune | -- | -- |
| | Vertigini | Non comune | -- | Non comune | -- |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | -- | Comune | -- | -- |
| | Tachicardia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Infarto miocardico | -- | Molto raro | -- | -- |
| Patologie vascolari | Vampate | -- | Comune | -- | -- |
| | Ipotensione | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Ipotensione ortostatica | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Flebite, tromboflebite | Non comune | -- | -- | -- |
| | Vasculite | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Non comune | Molto raro | Non comune | -- |
| | Dispnea | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Rinite | -- | Non comune | -- | -- |
| | Irritazione alla gola | Non comune | -- | -- | -- |
| Patologie gastrointestinali | Disturbi addominali, dolore addominale superiore | Non comune | Comune | Non comune | Raro |
| | Respiro maleodorante | Non comune | -- | -- | -- |
| | Abitudini intestinali modificate | -- | Non comune | -- | -- |
| | Costipazione | -- | -- | -- | Raro |
| | Diminuzione dell'appetito | -- | -- | -- | Comune |
| | Diarrea | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Bocca secca | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Dispepsia | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Gastrite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Iperplasia gengivale | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Nausea | Non comune | Comune | -- | Comune |
| | Pancreatite | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Vomito | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Patologie epatobiliari | Innalzamento degli enzimi epatici, compreso aumento della bilirubina sierica | -- | Molto raro | Non nota |
| Epatite | | -- | Molto raro | -- | -- |
| Colestasi intraepatica, ittero | | -- | Molto raro | -- | Raro |

| | | | | | |
|--|---|------------|------------|------------|------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia | -- | Non comune | -- | |
| | Angioedema | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Eritema multiforme | -- | Molto raro | -- | Non nota |
| | Esantema | -- | Non comune | -- | -- |
| | Iperidrosi | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Reazione da fotosensibilità* | -- | -- | -- | Raro |
| | Prurito | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Porpora | -- | Non comune | -- | Raro |
| | Eruzione cutanea | -- | Non comune | Non nota | Comune |
| | Scolorimento della cute | -- | Non comune | -- | -- |
| | Orticaria e altre forme di eruzione cutanea | -- | Molto raro | -- | Comune |
| | Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica | -- | -- | -- | Molto raro |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Dolore alla schiena | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Gonfiore articolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Spasmo muscolare | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Debolezza muscolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Mialgia | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Dolore alle estremità | Non comune | -- | -- | -- |
| Patologie renali e urinarie | Innalzamento della creatinina sierica | Non comune | -- | Non nota | -- |
| | Disturbi della minzione | | Non comune | | |
| | Nicturia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Pollakiuria | Comune | Non comune | | |
| | Disfunzione renale | -- | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza renale acuta | Non comune | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza e compromissione renale | -- | -- | Non nota | Raro |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Impotenza | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Ginecomastia | | Non comune | -- | -- |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Abasia, disturbo di andatura | Non comune | -- | -- | -- |
| | Astenia | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Disagio, malessere | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Affaticamento | Comune | Comune | Non comune | -- |
| | Dolore toracico non cardiaco | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Edema | Comune | Comune | -- | -- |
| | Dolore | -- | Non comune | -- | -- |
| Piressia | -- | -- | -- | Non nota | |

| | | | | | |
|-------------------|--------------------------------------|------------|------------|----------|--------------|
| Esami diagnostici | Aumento dei lipidi | | -- | | Molto comune |
| | Aumento dell'azoto ureico nel sangue | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento dell'acido urico nel sangue | Non comune | -- | -- | |
| | Glicosuria | | | | Raro |
| | Diminuzione del potassio sierico | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento del potassio sierico | -- | -- | Non nota | -- |
| | Aumento di peso | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Diminuzione di peso | -- | Non comune | -- | -- |

* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Imprida HCT. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di Imprida HCT richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Amlodipina

In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

Valsartan

E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

Idroclorotiazide

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati (valsartan), associazioni con derivati diidropiridinici (amlodipina) e diuretici tiazidici (idroclorotiazide), codice ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e idroclorotiazide.

Imprida HCT associa tre farmaci antipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Imprida HCT è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, or idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con HCT sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Imprida HCT. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Imprida HCT da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) (p<0,0001).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

Amlodipina

La componente amlodipina di Imprida HCT inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad aumenti della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Valsartan

Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito del Cl⁻, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imprida HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linearità

Amlodipina, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Imprida HCT in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Imprida HCT sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

Amlodipina

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione: L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

Eliminazione: L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Valsartan

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

Distribuzione: Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione: Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione: Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua *clearance* renale è 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento: Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione: L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

Eliminazione: L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dall'insufficienza renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

I pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Per il componente valsartan, Imprida HCT è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide (Imprida HCT), non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di Imprida HCT per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Valsartan

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 4000

Talco

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple da 280 compresse, costituite da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC per uso ospedaliero:

Confezioni: 56, 98 o 280 compresse rivestite con film

Confezioni multiple da 280 compresse costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/570/025-036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.10.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse di colore giallo-marrone, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VHL" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Imprida HCT è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a Imprida HCT i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Imprida HCT si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di Imprida HCT è 10 mg/320 mg/25 mg.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Imprida HCT è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

A causa del componente valsartan, Imprida HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l'uso di Imprida HCT in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

C'è un'esperienza limitata con l'uso di Imprida HCT, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non vi è stato un uso rilevante di Imprida HCT nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) nell'indicazione di ipertensione essenziale.

Modo di somministrazione

Imprida HCT può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Imprida HCT. Imprida HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Se durante l'uso di Imprida HCT si verifica un'eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata un'infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Modifiche degli elettroliti sierici

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Nello studio controllato con Imprida HCT, in molti pazienti gli effetti controbilanciati di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

Valsartan

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Il trattamento con Imprida HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, Imprida HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Imprida HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

Insufficienza renale

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Imprida HCT è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Imprida HCT nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati sull'uso di Imprida HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico.

Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di Imprida HCT in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Insufficienza epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile, mentre l'amlodipina è estesamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto Imprida HCT non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica o mitralica o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone non è attivato. Pertanto Imprida HCT non è raccomandato in questa popolazione.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Imprida HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Imprida HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Imprida HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generali

Si deve usare particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e Imprida HCT. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia è importante considerare che Imprida HCT può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Uso concomitante non raccomandato

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|---|
| Valsartan e HCT | Litio | In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, come idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A seguito della mancata esperienza sull'uso contemporaneo di litio e valsartan, questa associazione non è raccomandata. Qualora fosse necessaria la somministrazione contemporanea, si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4). |
| Valsartan | Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio | Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio. |
| Amlodipina | Pompelmo o succo di pompelmo | La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa. |

Uso concomitante che richiede cautela

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Amlodipina | <i>Inibitori del CYP3A4</i> (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) | L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose. |
| | <i>Induttori del CYP3A4</i> (agenti anticonvulsivanti [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [erba di San Giovanni]) | Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4. |

| | | |
|-----------------|--|---|
| | <i>Simvastatina</i> | La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina. |
| | <i>Dantrolene (infusione)</i> | Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna. |
| Valsartan e HCT | <i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi</i> | I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di Imprida HCT e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente. |
| Valsartan | <i>Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)</i> | I risultati di uno studio <i>in vitro</i> sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan. |
| HCT | <i>Alcolici, barbiturici o narcotici</i> | La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica. |
| | <i>Amantadina</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina. |
| | <i>Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica</i> | La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico. |
| | <i>Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)</i> – <i>Metformina</i> | I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide. |

| | |
|---|---|
| <i>Beta bloccanti e diazossido</i> | L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido. |
| <i>Ciclosporina</i> | La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso. |
| <i>Agenti citotossici</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori. |
| <i>Glicosidi digitatici</i> | Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale. |
| <i>Agenti di contrasto iodati</i> | In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione. |
| <i>Resine a scambio ionico</i> | L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio</i> | L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio</i> | L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali. |
| <i>Medicinali che possono indurre torsione di punta</i> | Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre <i>torsione di punta</i> , in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici. |
| <i>Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)</i> | Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo. |

| | |
|--|---|
| <i>Metildopa</i> | Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa. |
| <i>Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti</i> (ad es. tubocurarina) | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro. |
| <i>Altri farmaci antipertensivi</i> | I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]). |
| <i>Amine pressorie</i> (ad es. adrenalina, noradrenalina) | L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso. |
| <i>Vitamina D e sali di calcio</i> | La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio. |

Nessuna interazione

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Valsartan | <i>Altri</i> (cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide) | In monoterapia con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Alcune di queste sostanze possono interagire con la componente idroclorotiazide di Imprida HCT (vedere le interazioni relative a HCT). |
| Amlodipina | <i>Altri</i> | In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine. |

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Valsartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Non vi è esperienza sull'uso di Imprida HCT in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan e/o amlodipina durante l'allattamento.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Imprida HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Imprida HCT è usato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non vi sono studi clinici sulla fertilità con Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Imprida HCT di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con Imprida HCT e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

Informazioni su Imprida HCT

La sicurezza di Imprida HCT è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con Imprida HCT sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di Imprida HCT sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.

Molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse | Frequenza | | | |
|---|--|-------------|------------|-----------|--------------|
| | | Imprida HCT | Amlodipina | Valsartan | HCT |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Agranulocitosi, depressione del midollo osseo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito | -- | -- | Non nota | -- |
| | Anemia emolitica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Leucopenia | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Neutropenia | -- | -- | Non nota | -- |
| | Trombocitopenia, talvolta con porpora | -- | Molto raro | Non nota | Raro |
| | Anemia aplastica | -- | -- | -- | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | -- | Molto raro | Non nota | Molto raro |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Anoressia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Ipercalcemia | Non comune | -- | -- | Raro |
| | Iperglicemia | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Iperlipidemia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Iperuricemia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Alcalosi ipocloremica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Ipokaliemia | Comune | -- | -- | Molto comune |
| | Ipomagnesiemia | -- | -- | -- | Comune |
| | Iponatremia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Peggioramento dello stato metabolico diabetico | -- | -- | -- | Raro |
| Disturbi psichiatrici | Depressione | -- | -- | -- | Raro |
| | Insonnia/disturbi del sonno | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Variazioni dell'umore | -- | Non comune | -- | |

| | | | | | |
|---|--|------------|------------|------------|------------|
| Patologie del sistema nervoso | Coordinazione anormale | Non comune | -- | -- | -- |
| | Capogiri | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Capogiri posturali, capogiri da sforzo | Non comune | -- | -- | -- |
| | Disgeusia | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Sindrome extrapiramidale | -- | Non nota | -- | -- |
| | Cefalea | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Ipertonia | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Letargia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Parestesia | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Neuropatia periferica, neuropatia | Non comune | Molto raro | -- | -- |
| | Sonnolenza | Non comune | Comune | -- | -- |
| | Sincope | Non comune | Non comune | -- | -- |
| Tremore | -- | Non comune | -- | -- | |
| Patologie dell'occhio | Glaucoma acuto ad angolo chiuso | -- | -- | -- | Non nota |
| | Compromissione della vista | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Tinnito | -- | Non comune | -- | -- |
| | Vertigini | Non comune | -- | Non comune | -- |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | -- | Comune | -- | -- |
| | Tachicardia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Infarto miocardico | -- | Molto raro | -- | -- |
| Patologie vascolari | Vampate | -- | Comune | -- | -- |
| | Ipotensione | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Ipotensione ortostatica | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Flebite, tromboflebite | Non comune | -- | -- | -- |
| | Vasculite | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Non comune | Molto raro | Non comune | -- |
| | Dispnea | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Rinite | -- | Non comune | -- | -- |
| | Irritazione alla gola | Non comune | -- | -- | -- |

| | | | | | |
|---|---|------------|------------|------------|------------|
| Patologie gastrointestinali | Disturbi addominali, dolore addominale superiore | Non comune | Comune | Non comune | Raro |
| | Respiro maleodorante | Non comune | -- | -- | -- |
| | Abitudini intestinali modificate | -- | Non comune | -- | -- |
| | Costipazione | -- | -- | -- | Raro |
| | Diminuzione dell'appetito | -- | -- | -- | Comune |
| | Diarrea | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Bocca secca | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Dispepsia | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Gastrite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Iperplasia gengivale | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Nausea | Non comune | Comune | -- | Comune |
| | Pancreatite | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| Vomito | Non comune | Non comune | -- | Comune | |
| Patologie epatobiliari | Innalzamento degli enzimi epatici, compreso aumento della bilirubina sierica | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Epatite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Colestasi intraepatica, ittero | -- | Molto raro | -- | Raro |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia | -- | Non comune | -- | |
| | Angioedema | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Eritema multiforme | -- | Molto raro | -- | Non nota |
| | Esantema | -- | Non comune | -- | -- |
| | Iperidrosi | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Reazione da fotosensibilità* | -- | -- | -- | Raro |
| | Prurito | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Porpora | -- | Non comune | -- | Raro |
| | Eruzione cutanea | -- | Non comune | Non nota | Comune |
| | Scolorimento della cute | -- | Non comune | -- | -- |
| | Orticaria e altre forme di eruzione cutanea | -- | Molto raro | -- | Comune |
| Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica | -- | -- | -- | Molto raro | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Dolore alla schiena | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Gonfiore articolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Spasmo muscolare | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Debolezza muscolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Mialgia | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Dolore alle estremità | Non comune | -- | -- | -- |

| | | | | | |
|--|---------------------------------------|------------|------------|------------|--------------|
| Patologie renali e urinarie | Innalzamento della creatinina sierica | Non comune | -- | Non nota | -- |
| | Disturbi della minzione | | Non comune | | |
| | Nicturia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Pollakiuria | Comune | Non comune | | |
| | Disfunzione renale | -- | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza renale acuta | Non comune | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza e compromissione renale | -- | -- | Non nota | Raro |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Impotenza | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Ginecomastia | | Non comune | -- | -- |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Abasia, disturbo di andatura | Non comune | -- | -- | -- |
| | Astenia | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Disagio, malessere | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Affaticamento | Comune | Comune | Non comune | -- |
| | Dolore toracico non cardiaco | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Edema | Comune | Comune | -- | -- |
| | Dolore | -- | Non comune | -- | -- |
| | Piressia | -- | -- | -- | Non nota |
| Esami diagnostici | Aumento dei lipidi | | -- | | Molto comune |
| | Aumento dell'azoto ureico nel sangue | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento dell'acido urico nel sangue | Non comune | -- | -- | |
| | Glicosuria | | | | Raro |
| | Diminuzione del potassio sierico | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento del potassio sierico | -- | -- | Non nota | -- |
| | Aumento di peso | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Diminuzione di peso | -- | Non comune | -- | -- |

* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Imprida HCT. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di Imprida HCT richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Amlodipina

In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

Valsartan

E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

Idroclorotiazide

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati (valsartan), associazioni con derivati diidropiridinici (amlodipina) e diuretici tiazidici (idroclorotiazide), codice ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e idroclorotiazide.

Imprida HCT associa tre farmaci antiipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Imprida HCT è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, or idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con HCT sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Imprida HCT. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Imprida HCT da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) ($p < 0,0001$).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

Amlodipina

La componente amlodipina di Imprida HCT inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad aumenti della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Valsartan

Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. E' stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito del Cl⁻, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imprida HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linearità

Amlodipina, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Imprida HCT in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Imprida HCT sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

Amlodipina

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione: L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

Eliminazione: L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Valsartan

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

Distribuzione: Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione: Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione: Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua clearance renale è 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento: Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione: L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

Eliminazione: L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dall'insufficienza renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

I pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Per il componente valsartan, Imprida HCT è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide (Imprida HCT), non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di Imprida HCT per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Valsartan

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 4000

Talco

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple da 280 compresse, costituite da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC per uso ospedaliero:

Confezioni: 56, 98 o 280 compresse rivestite con film

Confezioni multiple da 280 compresse costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/570/037-048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.10.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse di colore giallo-marrone, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VFL" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Imprida HCT è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a Imprida HCT i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Imprida HCT si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di Imprida HCT è 10 mg/320 mg/25 mg.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di Imprida HCT è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

A causa del componente valsartan, Imprida HCT è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l'uso di Imprida HCT in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

C'è un'esperienza limitata con l'uso di Imprida HCT, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non vi è stato un uso rilevante di Imprida HCT nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) nell'indicazione di ipertensione essenziale.

Modo di somministrazione

Imprida HCT può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Imprida HCT. Imprida HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Se durante l'uso di Imprida HCT si verifica un'eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata un'infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire quando la pressione si è stabilizzata.

Modifiche degli elettroliti sierici

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Nello studio controllato con Imprida HCT, in molti pazienti gli effetti controbilanciati di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

Valsartan

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Il trattamento con Imprida HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, Imprida HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Imprida HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

Insufficienza renale

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Imprida HCT è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Imprida HCT nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati sull'uso di Imprida HCT in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico.

Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di Imprida HCT in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Insufficienza epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile, mentre l'amlodipina è estesamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto Imprida HCT non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica o mitralica o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone non è attivato. Pertanto Imprida HCT non è raccomandato in questa popolazione.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Imprida HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Imprida HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Imprida HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generali

Si deve usare particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e Imprida HCT. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia è importante considerare che Imprida HCT può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Uso concomitante non raccomandato

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|---|
| Valsartan e HCT | Litio | In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, come idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A seguito della mancata esperienza sull'uso contemporaneo di litio e valsartan, questa associazione non è raccomandata. Qualora fosse necessaria la somministrazione contemporanea, si raccomanda di controllare regolarmente i livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4). |
| Valsartan | Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio | Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio. |
| Amlodipina | Pompelmo o succo di pompelmo | La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa. |

Uso concomitante che richiede cautela

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Amlodipina | <i>Inibitori del CYP3A4</i> (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) | L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose. |
| | <i>Induttori del CYP3A4</i> (agenti anticonvulsivanti [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [erba di San Giovanni]) | Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4. |

| | | |
|-----------------|--|---|
| | <i>Simvastatina</i> | La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare le dosi di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina. |
| | <i>Dantrolene (infusione)</i> | Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna. |
| Valsartan e HCT | <i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi</i> | I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di Imprida HCT e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente. |
| Valsartan | <i>Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)</i> | I risultati di uno studio <i>in vitro</i> sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan. |
| HCT | <i>Alcolici, barbiturici o narcotici</i> | La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica. |
| | <i>Amantadina</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina. |
| | <i>Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica</i> | La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico. |
| | <i>Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)</i> – <i>Metformina</i> | I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide. |

| | |
|--|---|
| <i>Beta bloccanti e diazossido</i> | L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido. |
| <i>Ciclosporina</i> | La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso. |
| <i>Agenti citotossici</i> | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori. |
| <i>Glicosidi digitatici</i> | Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale. |
| <i>Agenti di contrasto iodati</i> | In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione. |
| <i>Resine a scambio ionico</i> | L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio</i> | L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. |
| <i>Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio</i> | L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali. |
| <i>Medicinali che possono indurre torsione di punta</i> | Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre <i>torsione di punta</i> , in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici. |
| <i>Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazione e allopurinolo)</i> | Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfipirazione. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo. |

| | |
|--|---|
| <i>Metildopa</i> | Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa. |
| <i>Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti</i> (ad es. tubocurarina) | I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro. |
| <i>Altri farmaci antipertensivi</i> | I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]). |
| <i>Amine pressorie</i> (ad es. adrenalina, noradrenalina) | L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso. |
| <i>Vitamina D e sali di calcio</i> | La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio. |

Nessuna interazione

| Singolo componente di Imprida HCT | Interazioni note con i seguenti agenti | Effetto di interazione con altri medicinali |
|--|--|--|
| Valsartan | <i>Altri</i> (cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide) | In monoterapia con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Alcune di queste sostanze possono interagire con la componente idroclorotiazide di Imprida HCT (vedere le interazioni relative a HCT). |
| Amlodipina | <i>Altri</i> | In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine. |

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Valsartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Non vi è esperienza sull'uso di Imprida HCT in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan e/o amlodipina durante l'allattamento.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Imprida HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Imprida HCT è usato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non vi sono studi clinici sulla fertilità con Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Imprida HCT di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con Imprida HCT e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

Informazioni su Imprida HCT

La sicurezza di Imprida HCT è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con Imprida HCT sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di Imprida HCT sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.

Molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro: $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse | Frequenza | | | |
|---|--|-------------|------------|-----------|--------------|
| | | Imprida HCT | Amlodipina | Valsartan | HCT |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Agranulocitosi, depressione del midollo osseo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito | -- | -- | Non nota | -- |
| | Anemia emolitica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Leucopenia | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| | Neutropenia | -- | -- | Non nota | -- |
| | Trombocitopenia, talvolta con porpora | -- | Molto raro | Non nota | Raro |
| | Anemia aplastica | -- | -- | -- | Non nota |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | -- | Molto raro | Non nota | Molto raro |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Anoressia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Ipercalcemia | Non comune | -- | -- | Raro |
| | Iperglicemia | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Iperlipidemia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Iperuricemia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Alcalosi ipocloremica | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Ipokaliemia | Comune | -- | -- | Molto comune |
| | Ipomagnesiemia | -- | -- | -- | Comune |
| | Iponatremia | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Peggioramento dello stato metabolico diabetico | -- | -- | -- | Raro |
| Disturbi psichiatrici | Depressione | -- | -- | -- | Raro |
| | Insomnia/disturbi del sonno | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Variazioni dell'umore | -- | Non comune | -- | |

| | | | | | |
|---|--|------------|------------|------------|------------|
| Patologie del sistema nervoso | Coordinazione anormale | Non comune | -- | -- | -- |
| | Capogiri | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Capogiri posturali, capogiri da sforzo | Non comune | -- | -- | -- |
| | Disgeusia | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Sindrome extrapiramidale | -- | Non nota | -- | -- |
| | Cefalea | Comune | Comune | -- | Raro |
| | Ipertonia | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Letargia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Parestesia | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Neuropatia periferica, neuropatia | Non comune | Molto raro | -- | -- |
| | Sonnolenza | Non comune | Comune | -- | -- |
| | Sincope | Non comune | Non comune | -- | -- |
| Tremore | -- | Non comune | -- | -- | |
| Patologie dell'occhio | Glaucoma acuto ad angolo chiuso | -- | -- | -- | Non nota |
| | Compromissione della vista | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Tinnito | -- | Non comune | -- | -- |
| | Vertigini | Non comune | -- | Non comune | -- |
| Patologie cardiache | Palpitazioni | -- | Comune | -- | -- |
| | Tachicardia | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) | -- | Molto raro | -- | Raro |
| | Infarto miocardico | -- | Molto raro | -- | -- |
| Patologie vascolari | Vampate | -- | Comune | -- | -- |
| | Ipotensione | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Ipotensione ortostatica | Non comune | -- | -- | Comune |
| | Flebite, tromboflebite | Non comune | -- | -- | -- |
| | Vasculite | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Non comune | Molto raro | Non comune | -- |
| | Dispnea | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Rinite | -- | Non comune | -- | -- |
| | Irritazione alla gola | Non comune | -- | -- | -- |

| | | | | | |
|---|---|------------|------------|------------|------------|
| Patologie gastrointestinali | Disturbi addominali, dolore addominale superiore | Non comune | Comune | Non comune | Raro |
| | Respiro maleodorante | Non comune | -- | -- | -- |
| | Abitudini intestinali modificate | -- | Non comune | -- | -- |
| | Costipazione | -- | -- | -- | Raro |
| | Diminuzione dell'appetito | -- | -- | -- | Comune |
| | Diarrea | Non comune | Non comune | -- | Raro |
| | Bocca secca | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Dispepsia | Comune | Non comune | -- | -- |
| | Gastrite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Iperplasia gengivale | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Nausea | Non comune | Comune | -- | Comune |
| | Pancreatite | -- | Molto raro | -- | Molto raro |
| Vomito | Non comune | Non comune | -- | Comune | |
| Patologie epatobiliari | Innalzamento degli enzimi epatici, compreso aumento della bilirubina sierica | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Epatite | -- | Molto raro | -- | -- |
| | Colestasi intraepatica, ittero | -- | Molto raro | -- | Raro |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Alopecia | -- | Non comune | -- | |
| | Angioedema | -- | Molto raro | Non nota | -- |
| | Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo | -- | -- | -- | Molto raro |
| | Eritema multiforme | -- | Molto raro | -- | Non nota |
| | Esantema | -- | Non comune | -- | -- |
| | Iperidrosi | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Reazione da fotosensibilità* | -- | -- | -- | Raro |
| | Prurito | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Porpora | -- | Non comune | -- | Raro |
| | Eruzione cutanea | -- | Non comune | Non nota | Comune |
| | Scolorimento della cute | -- | Non comune | -- | -- |
| | Orticaria e altre forme di eruzione cutanea | -- | Molto raro | -- | Comune |
| Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica | -- | -- | -- | Molto raro | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Dolore alla schiena | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Gonfiore articolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Spasmo muscolare | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Debolezza muscolare | Non comune | -- | -- | -- |
| | Mialgia | Non comune | Non comune | Non nota | -- |
| | Dolore alle estremità | Non comune | -- | -- | -- |

| | | | | | |
|--|---------------------------------------|------------|------------|------------|--------------|
| Patologie renali e urinarie | Innalzamento della creatinina sierica | Non comune | -- | Non nota | -- |
| | Disturbi della minzione | | Non comune | | |
| | Nicturia | -- | Non comune | -- | -- |
| | Pollakiuria | Comune | Non comune | | |
| | Disfunzione renale | -- | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza renale acuta | Non comune | -- | -- | Non nota |
| | Insufficienza e compromissione renale | -- | -- | Non nota | Raro |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Impotenza | Non comune | Non comune | -- | Comune |
| | Ginecomastia | | Non comune | -- | -- |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e | Abasia, disturbo di andatura | Non comune | -- | -- | -- |
| | Astenia | Non comune | Non comune | -- | Non nota |
| | Disagio, malessere | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Affaticamento | Comune | Comune | Non comune | -- |
| | Dolore toracico non cardiaco | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Edema | Comune | Comune | -- | -- |
| | Dolore | -- | Non comune | -- | -- |
| | Piressia | -- | -- | -- | Non nota |
| Esami diagnostici | Aumento dei lipidi | | -- | | Molto comune |
| | Aumento dell'azoto ureico nel sangue | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento dell'acido urico nel sangue | Non comune | -- | -- | |
| | Glicosuria | | | | Raro |
| | Diminuzione del potassio sierico | Non comune | -- | -- | -- |
| | Aumento del potassio sierico | -- | -- | Non nota | -- |
| | Aumento di peso | Non comune | Non comune | -- | -- |
| | Diminuzione di peso | -- | Non comune | -- | -- |

* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Imprida HCT. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi casi di shock ad esito fatale.

Trattamento

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di Imprida HCT richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Amlodipina

In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

Valsartan

E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

Idroclorotiazide

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati (valsartan), associazioni con derivati diidropiridinici (amlodipina) e diuretici tiazidici (idroclorotiazide), codice ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e idroclorotiazide.

Imprida HCT associa tre farmaci antiipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Imprida HCT è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, or idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con HCT sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Imprida HCT. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Imprida HCT da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) ($p < 0,0001$).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

Amlodipina

La componente amlodipina di Imprida HCT inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad aumenti della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Valsartan

Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. E' stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito del Cl⁻, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Imprida HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linearità

Amlodipina, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Imprida HCT in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Imprida HCT sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

Amlodipina

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione: Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione: L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

Eliminazione: L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Valsartan

Assorbimento: Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

Distribuzione: Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione: Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione: Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua clearance renale è 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento: Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione: L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

Eliminazione: L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dall'insufficienza renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

I pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con insufficienza renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Imprida HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Per il componente valsartan, Imprida HCT è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide (Imprida HCT), non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di Imprida HCT per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Valsartan

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 4000

Talco

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple da 280 compresse, costituite da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC per uso ospedaliero:

Confezioni: 56, 98 o 280 compresse rivestite con film

Confezioni multiple da 280 compresse costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/570/049-060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.10.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non autorizzato

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 compresse rivestite con film
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/09/570/001 | 14 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/002 | 28 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/003 | 30 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/004 | 56 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/005 | 90 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/006 | 98 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/007 | 280 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/008 | 56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/009 | 98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/010 | 280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
70 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/012 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/011 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
Confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/012 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/011 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 compresse rivestite con film
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/09/570/013 | 14 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/014 | 28 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/015 | 30 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/016 | 56 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/017 | 90 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/018 | 98 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/019 | 280 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/020 | 56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/021 | 98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/022 | 280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
70 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/024 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/023 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
Confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/024 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/023 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 compresse rivestite con film
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/09/570/025 | 14 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/026 | 28 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/027 | 30 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/028 | 56 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/029 | 90 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/030 | 98 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/031 | 280 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/032 | 56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/033 | 98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/034 | 280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
70 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/036 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/035 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
Confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/036 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/035 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 compresse rivestite con film
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/09/570/037 | 14 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/038 | 28 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/039 | 30 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/040 | 56 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/041 | 90 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/042 | 98 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/043 | 280 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/044 | 56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/045 | 98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/046 | 280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
70 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/048 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/047 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
Confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/048 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/047 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 compresse rivestite con film
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|--|
| EU/1/09/570/049 | 14 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/050 | 28 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/051 | 30 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/052 | 56 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/053 | 90 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/054 | 98 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/055 | 280 compresse rivestite con film |
| EU/1/09/570/056 | 56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/057 | 98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |
| EU/1/09/570/058 | 280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
70 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/060 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/059 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

280 compresse rivestite con film
Confezione multipla costituita da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.
Confezione multipla costituita da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/09/570/060 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse) |
| EU/1/09/570/059 | 280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria) |

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Imprida HCT e a che cosa serve
2. Prima di prendere Imprida HCT
3. Come prendere Imprida HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imprida HCT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È IMPRIDA HCT E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Imprida HCT contengono tre sostanze chiamate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione del sangue.

- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "diuretici tiazidici". L'idroclorotiazide aumenta l'eliminazione di urine, riducendo così la pressione.

Come conseguenza dei tre meccanismi, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue diminuisce.

Imprida HCT è usato nel trattamento della pressione arteriosa alta nei pazienti adulti che stanno già assumendo amlodipina, valsartan e idroclorotiazide e che possono aver beneficio dall'assunzione di un'unica compressa contenente le tre sostanze.

2. PRIMA DI PRENDERE IMPRIDA HCT

Non prenda Imprida HCT

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Imprida HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se è **allergico** (ipersensibile) a amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace e urinarie) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Imprida HCT (vedere paragrafo 6, “Cosa contiene Imprida HCT”). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.
- se ha problemi al fegato, distruzione dei piccoli dotti biliari nel fegato (cirrosi biliare) o ristagno della bile nel fegato (colestasi).
- se ha **gravi** problemi ai reni o se è in dialisi.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.

Faccia particolare attenzione con Imprida HCT

- se ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue (con o senza sintomi come debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale).
- se ha bassi livelli di sodio nel sangue (con o senza sintomi come stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni).
- se ha alti livelli di calcio nel sangue (con o senza sintomi come nausea, vomito, stitichezza, dolore di stomaco, minzione frequente, sete, debolezza muscolare e contrazioni).
- se sta prendendo medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio e eparina. Può essere necessario controllare la quantità di potassio nel sangue ad intervalli regolari.
- se ha problemi ai reni, se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto di avere un restringimento delle arterie renali.
- se ha problemi al fegato (epatici).
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o una malattia coronarica, specialmente se sta prendendo la dose massima Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato “stenosi aortica o mitralica”) o che lo spessore del suo muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata “cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva”).
- se soffre di aldosteronismo. Questa è una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (nota anche come “lupus” o “LES”).
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o di trigliceridi nel sangue.
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha avuto una reazione allergica ad altri medicinali per la pressione alta o a diuretici (un tipo di medicinale noto anche come “medicinale per urinare”), specialmente se soffre di asma e di allergie.
- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha capogiri e/o svenimento durante il trattamento con Imprida HCT, informi il medico appena possibile.
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi da ore fino a una settimana dopo l'assunzione di Imprida HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non è raccomandato l'uso di Imprida HCT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Imprida HCT e anziani (65 anni e oltre)

Imprida HCT può essere usato da persone di 65 anni e oltre allo stesso dosaggio degli adulti e con le stesse modalità già utilizzate nell'assunzione delle tre sostanze denominate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. I pazienti anziani, specialmente quelli che assumono la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devono controllare regolarmente la pressione.

Assunzione di Imprida HCT con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Il medico potrebbe modificare la dose o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di uno dei medicinali. Questo è importante soprattutto se sta usando uno dei medicinali elencati di seguito:

Non assumere con:

- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.

Usare cautela con:

- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure);
- amantadina (per la terapia anti Parkinson, anche utilizzata per il trattamento o la prevenzione di alcune malattie causate da virus);
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia);
- medicinali anticonvulsivanti e medicinali per la stabilizzazione dell'umore usati per il trattamento dell'epilessia e del disordine bipolare (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- ciclosporina (un medicinale usato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica);
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide;
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini)
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline);
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo;
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue (beta bloccanti, diazossido);
- medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici;

- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (comprese per urinare), corticosteroidi, lassativi, amfotericina o penicillina G;
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue come adrenalina o noradrenalina;
- medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per l'ulcera e l'infiammazione all'esofago (carbenoxolone);
- medicinali usati per attenuare il dolore o l'infiammazione, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2);
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori);
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate "vasodilatatori";
- altri medicinali per il trattamento della pressione alta incluso metildopa;
- rifampicina (usata, per esempio, per il trattamento della tubercolosi);
- erba di San Giovanni;
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- vitamina D e sali di calcio.

Si rivolga al medico prima di bere alcolici. L'alcool può far abbassare troppo la pressione del sangue e/o aumentare la possibilità di capogiri o di svenimento.

Assunzione di Imprida HCT con cibi e bevande

Può prendere Imprida HCT con o senza cibo. Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone che stanno assumendo Imprida HCT. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa di Imprida HCT.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Imprida HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Imprida HCT. Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Imprida HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Come con molti altri medicinali usati per il trattamento della pressione del sangue alta, può avvertire sensazione di capogiri. Se prova questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE IMPRIDA HCT

Prenda sempre Imprida HCT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Imprida HCT è **una compressa** al giorno.

- E' meglio prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora. Il mattino è il momento migliore.
- Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Imprida HCT può essere preso con o senza cibo. Non prenda Imprida HCT con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più bassa o più alta.

Se prende più Imprida HCT di quanto deve

Se ha preso incidentalmente troppe compresse di Imprida HCT, si rivolga immediatamente ad un medico. Può aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Imprida HCT

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, deve semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Imprida HCT

L'interruzione del trattamento con Imprida HCT può causare un peggioramento della malattia. Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Prenda sempre il medicinale anche se si sente bene

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Imprida HCT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono insorgere con certe frequenze che sono definite come segue:

molto comune: interessa più di 1 utilizzatore su 10

comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100

non comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000

raro: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000

molto raro: interessa meno di 1 utilizzatori su 10.000

non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Si rivolga al medico immediatamente se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Comune

- capogiri
- pressione bassa (sensazione di svenimento, sensazione di testa vuota, improvvisa perdita di coscienza)

Non comune

- grave diminuzione della quantità di urina (diminuita funzione renale)

Raro

- sanguinamento spontaneo
- battito cardiaco irregolare
- disturbi al fegato

Molto raro

- reazione allergica con sintomi quali eruzione cutanea, prurito
- angioedema: gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare
- dolore toracico oppressivo/costrittivo che peggiora e che non si risolve
- debolezza, ematomi, febbre e frequenti infezioni
- rigidità

Altri possibili effetti indesiderati di Imprida HCT:

Comune

- malessere allo stomaco dopo i pasti
- stanchezza
- gonfiore
- bassi livelli di potassio nel sangue
- mal di testa
- frequente necessità di urinare

Non comune

- battito cardiaco veloce
- sensazione di vertigine
- disturbi della vista
- malessere allo stomaco
- dolore al torace
- aumento dell'azoto ureico, della creatinina e dell'acido urico nel sangue
- alti livelli di calcio, di grassi o di sodio nel sangue
- diminuzione del potassio nel sangue
- alito cattivo
- diarrea
- secchezza della bocca
- nausea
- vomito
- dolore addominale
- aumento di peso
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- mal di schiena
- gonfiore delle articolazioni
- crampi /debolezza/dolore muscolari
- dolore alle estremità
- incapacità di stare in piedi o di camminare in modo normale

- debolezza
- coordinazione anormale
- capogiri quando ci si alza o dopo esercizio fisico
- mancanza di energia
- disturbi del sonno
- formicolio o intorpidimento
- neuropatia
- sonnolenza
- perdita di coscienza improvvisa e temporanea
- pressione bassa quando ci si alza
- impotenza
- tosse
- mancanza di respiro
- irritazione della gola
- sudorazione eccessiva
- prurito
- gonfiore, arrossamento e dolore lungo una vena
- arrossamento della pelle
- tremore

Non nota:

- alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità renale, aumento del potassio nel sangue, bassi livelli di globuli rossi nel sangue.

Effetti indesiderati riportati con amlodipina o valsartan o idroclorotiazide da soli, ma non osservati con Imprida HCT o osservati con una maggiore frequenza:

Amlodipina

Comune

- palpitazioni
- dolore addominale
- nausea
- sonnolenza
- vampate

Non comune

- ronzio nelle orecchie
- cambiamento delle abitudini intestinali
- dolore
- diminuzione di peso
- dolore delle articolazioni
- tremori
- oscillazioni dell'umore
- disturbi urinari
- necessità di urinare di notte
- aumento del seno negli uomini
- naso che cola
- perdita di capelli
- eruzione cutanea
- macchie cutanee di color porpora
- rash
- scolorimento della pelle

Molto raro

- bassi livelli di globuli bianchi e di piastrine nel sangue
- battito cardiaco irregolare
- attacco di cuore
- infiammazione al rivestimento dello stomaco o del pancreas, ingrossamento delle gengive, esami di funzionalità del fegato anormali
- disturbi del fegato che possono comparire insieme a cute e occhi gialli, o urine di colore scuro
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare
- reazione cutanea con arrossamento della pelle e desquamazione, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca
- eruzione cutanea pruriginosa
- infiammazione dei vasi sanguigni

Non nota

- rigidità degli arti e tremore alle mani

Valsartan

Non note

- valori anormali dei globuli rossi nel sangue
- bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi e di piastrine
- aumento del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- esami di funzionalità del fegato anormali
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- dolore muscolare
- grave diminuzione della quantità di urina eliminata
- prurito
- eruzione cutanea
- infiammazione dei vasi sanguigni

Idroclorotiazide

Molto comune

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue

Comune

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione

Raro

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- zucchero nelle urine
- alto livello di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli o urine di colore scuro (anemia emolitica)
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- macchie cutanee di color porpora
- disturbi renali

Molto raro

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica, anormale distruzione dei globuli rossi nei vasi sanguigni o altrove nell'organismo)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (infiammazione del pancreas)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio, edema polmonare, polmonite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica)

Non nota

- debolezza, lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- mancanza di respiro
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- febbre (piressia)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE IMPRIDA HCT

Tenere Imprida HCT fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Imprida HCT dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usare le confezioni di Imprida HCT che risultano danneggiate o mostrano segni di manomissione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Imprida HCT

- I principi attivi di Imprida HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 12,5 mg idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa, macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Imprida HCT e contenuto della confezione

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco, ovali con "NVR" su un lato e "VCL" sul lato opposto.

Imprida HCT è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film, in confezioni multiple da 280 compresse (costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse o da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse), e in confezioni ospedaliere contenenti 56, 98 o 280 compresse in blister divisibili per dose unitaria. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Imprida HCT e a che cosa serve
2. Prima di prendere Imprida HCT
3. Come prendere Imprida HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imprida HCT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È IMPRIDA HCT E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Imprida HCT contengono tre sostanze chiamate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione del sangue.

- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "diuretici tiazidici". L'idroclorotiazide aumenta l'eliminazione di urine, riducendo così la pressione.

Come conseguenza dei tre meccanismi, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue diminuisce.

Imprida HCT è usato nel trattamento della pressione arteriosa alta nei pazienti adulti che stanno già assumendo amlodipina, valsartan e idroclorotiazide e che possono aver beneficio dall'assunzione di un'unica compressa contenente le tre sostanze.

2. PRIMA DI PRENDERE IMPRIDA HCT

Non prenda Imprida HCT

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Imprida HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se è **allergico** (ipersensibile) a amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace e urinarie) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Imprida HCT (vedere paragrafo 6, “Cosa contiene Imprida HCT”). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.
- se ha problemi al fegato, distruzione dei piccoli dotti biliari nel fegato (cirrosi biliare) o ristagno della bile nel fegato (colestasi).
- se ha **gravi** problemi ai reni o se è in dialisi.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.

Faccia particolare attenzione con Imprida HCT

- se ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue (con o senza sintomi come debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale).
- se ha bassi livelli di sodio nel sangue (con o senza sintomi come stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni).
- se ha alti livelli di calcio nel sangue (con o senza sintomi come nausea, vomito, stitichezza, dolore di stomaco, minzione frequente, sete, debolezza muscolare e contrazioni).
- se sta prendendo medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio e eparina. Può essere necessario controllare la quantità di potassio nel sangue ad intervalli regolari.
- se ha problemi ai reni, se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto di avere un restringimento delle arterie renali.
- se ha problemi al fegato (epatici).
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o una malattia coronarica, specialmente se sta prendendo la dose massima Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato “stenosi aortica o mitralica”) o che lo spessore del suo muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata “cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva”).
- se soffre di aldosteronismo. Questa è una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (nota anche come “lupus” o “LES”).
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o di trigliceridi nel sangue.
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha avuto una reazione allergica ad altri medicinali per la pressione alta o a diuretici (un tipo di medicinale noto anche come “medicinale per urinare”), specialmente se soffre di asma e di allergie.
- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha capogiri e/o svenimento durante il trattamento con Imprida HCT, informi il medico appena possibile.
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi da ore fino a una settimana dopo l'assunzione di Imprida HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non è raccomandato l'uso di Imprida HCT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Imprida HCT e anziani (65 anni e oltre)

Imprida HCT può essere usato da persone di 65 anni e oltre allo stesso dosaggio degli adulti e con le stesse modalità già utilizzate nell'assunzione delle tre sostanze denominate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. I pazienti anziani, specialmente quelli che assumono la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devono controllare regolarmente la pressione.

Assunzione di Imprida HCT con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Il medico potrebbe modificare la dose o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di uno dei medicinali. Questo è importante soprattutto se sta usando uno dei medicinali elencati di seguito:

Non assumere con:

- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.

Usare cautela con:

- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure);
- amantadina (per la terapia anti Parkinson, anche utilizzata per il trattamento o la prevenzione di alcune malattie causate da virus);
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia);
- medicinali anticonvulsivanti e medicinali per la stabilizzazione dell'umore usati per il trattamento dell'epilessia e del disordine bipolare (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- ciclosporina (un medicinale usato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica);
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide;
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini)
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline);
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo;
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue (beta bloccanti, diazossido);
- medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici;

- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (comprese per urinare), corticosteroidi, lassativi, amfotericina o penicillina G;
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue come adrenalina o noradrenalina;
- medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per l'ulcera e l'infiammazione all'esofago (carbenoxolone);
- medicinali usati per attenuare il dolore o l'infiammazione, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2);
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori);
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate "vasodilatatori";
- altri medicinali per il trattamento della pressione alta incluso metildopa;
- rifampicina (usata, per esempio, per il trattamento della tubercolosi);
- erba di San Giovanni;
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- vitamina D e sali di calcio.

Si rivolga al medico prima di bere alcolici. L'alcool può far abbassare troppo la pressione del sangue e/o aumentare la possibilità di capogiri o di svenimento.

Assunzione di Imprida HCT con cibi e bevande

Può prendere Imprida HCT con o senza cibo. Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone che stanno assumendo Imprida HCT. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa di Imprida HCT.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Imprida HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Imprida HCT. Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Imprida HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Come con molti altri medicinali usati per il trattamento della pressione del sangue alta, può avvertire sensazione di capogiri. Se prova questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE IMPRIDA HCT

Prenda sempre Imprida HCT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Imprida HCT è **una compressa** al giorno.

- E' meglio prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora. Il mattino è il momento migliore.
- Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Imprida HCT può essere preso con o senza cibo. Non prenda Imprida HCT con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più bassa o più alta.

Se prende più Imprida HCT di quanto deve

Se ha preso incidentalmente troppe compresse di Imprida HCT, si rivolga immediatamente ad un medico. Può aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Imprida HCT

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, deve semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Imprida HCT

L'interruzione del trattamento con Imprida HCT può causare un peggioramento della malattia. Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Prenda sempre il medicinale anche se si sente bene

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Imprida HCT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono insorgere con certe frequenze che sono definite come segue:

molto comune: interessa più di 1 utilizzatore su 10

comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100

non comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000

raro: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000

molto raro: interessa meno di 1 utilizzatori su 10.000

non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Si rivolga al medico immediatamente se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Comune

- capogiri
- pressione bassa (sensazione di svenimento, sensazione di testa vuota, improvvisa perdita di coscienza)

Non comune

- grave diminuzione della quantità di urina (diminuita funzione renale)

Raro

- sanguinamento spontaneo
- battito cardiaco irregolare
- disturbi al fegato

Molto raro

- reazione allergica con sintomi quali eruzione cutanea, prurito
- angioedema: gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare
- dolore toracico oppressivo/costrittivo che peggiora e che non si risolve
- debolezza, ematomi, febbre e frequenti infezioni
- rigidità

Altri possibili effetti indesiderati di Imprida HCT:

Comune

- malessere allo stomaco dopo i pasti
- stanchezza
- gonfiore
- bassi livelli di potassio nel sangue
- mal di testa
- frequente necessità di urinare

Non comune

- battito cardiaco veloce
- sensazione di vertigine
- disturbi della vista
- malessere allo stomaco
- dolore al torace
- aumento dell'azoto ureico, della creatinina e dell'acido urico nel sangue
- alti livelli di calcio, di grassi o di sodio nel sangue
- diminuzione del potassio nel sangue
- alito cattivo
- diarrea
- secchezza della bocca
- nausea
- vomito
- dolore addominale
- aumento di peso
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- mal di schiena
- gonfiore delle articolazioni
- crampi /debolezza/dolore muscolari
- dolore alle estremità
- incapacità di stare in piedi o di camminare in modo normale

- debolezza
- coordinazione anormale
- capogiri quando ci si alza o dopo esercizio fisico
- mancanza di energia
- disturbi del sonno
- formicolio o intorpidimento
- neuropatia
- sonnolenza
- perdita di coscienza improvvisa e temporanea
- pressione bassa quando ci si alza
- impotenza
- tosse
- mancanza di respiro
- irritazione della gola
- sudorazione eccessiva
- prurito
- gonfiore, arrossamento e dolore lungo una vena
- arrossamento della pelle
- tremore

Non nota:

- alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità renale, aumento del potassio nel sangue, bassi livelli di globuli rossi nel sangue.

Effetti indesiderati riportati con amlodipina o valsartan o idroclorotiazide da soli, ma non osservati con Imprida HCT o osservati con una maggiore frequenza:

Amlodipina

Comune

- palpitazioni
- dolore addominale
- nausea
- sonnolenza
- vampate

Non comune

- ronzio nelle orecchie
- cambiamento delle abitudini intestinali
- dolore
- diminuzione di peso
- dolore delle articolazioni
- tremori
- oscillazioni dell'umore
- disturbi urinari
- necessità di urinare di notte
- aumento del seno negli uomini
- naso che cola
- perdita di capelli
- eruzione cutanea
- macchie cutanee di color porpora
- rash
- scolorimento della pelle

Molto raro

- bassi livelli di globuli bianchi e di piastrine nel sangue
- battito cardiaco irregolare
- attacco di cuore
- infiammazione al rivestimento dello stomaco o del pancreas, ingrossamento delle gengive, esami di funzionalità del fegato anormali
- disturbi del fegato che possono comparire insieme a cute e occhi gialli, o urine di colore scuro
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare
- reazione cutanea con arrossamento della pelle e desquamazione, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca
- eruzione cutanea pruriginosa
- infiammazione dei vasi sanguigni

Non nota

- rigidità degli arti e tremore alle mani

Valsartan

Non note

- valori anormali dei globuli rossi nel sangue
- bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi e di piastrine
- aumento del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- esami di funzionalità del fegato anormali
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- dolore muscolare
- grave diminuzione della quantità di urina eliminata
- prurito
- eruzione cutanea
- infiammazione dei vasi sanguigni

Idroclorotiazide

Molto comune

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue

Comune

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione

Raro

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- zucchero nelle urine
- alto livello di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli o urine di colore scuro (anemia emolitica)
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- macchie cutanee di color porpora
- disturbi renali

Molto raro

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica, anormale distruzione dei globuli rossi nei vasi sanguigni o altrove nell'organismo)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (infiammazione del pancreas)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio, edema polmonare, polmonite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica)

Non nota

- debolezza, lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- mancanza di respiro
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- febbre (piressia)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE IMPRIDA HCT

Tenere Imprida HCT fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Imprida HCT dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usare le confezioni di Imprida HCT che risultano danneggiate o mostrano segni di manomissione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Imprida HCT

- I principi attivi di Imprida HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 12,5 mg idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa, macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Imprida HCT e contenuto della confezione

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo chiaro, ovali con "NVR" su un lato e "VDL" sul lato opposto.

Imprida HCT è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film, in confezioni multiple da 280 compresse (costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse o da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse), e in confezioni ospedaliere contenenti 56, 98 o 280 compresse in blister di visibili per dose unitaria. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Imprida HCT e a che cosa serve
2. Prima di prendere Imprida HCT
3. Come prendere Imprida HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imprida HCT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È IMPRIDA HCT E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Imprida HCT contengono tre sostanze chiamate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione del sangue.

- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "diuretici tiazidici". L'idroclorotiazide aumenta l'eliminazione di urine, riducendo così la pressione.

Come conseguenza dei tre meccanismi, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue diminuisce.

Imprida HCT è usato nel trattamento della pressione arteriosa alta nei pazienti adulti che stanno già assumendo amlodipina, valsartan e idroclorotiazide e che possono aver beneficio dall'assunzione di un'unica compressa contenente le tre sostanze.

2. PRIMA DI PRENDERE IMPRIDA HCT

Non prenda Imprida HCT

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Imprida HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se è **allergico** (ipersensibile) a amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace e urinarie) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Imprida HCT (vedere paragrafo 6, “Cosa contiene Imprida HCT”). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.
- se ha problemi al fegato, distruzione dei piccoli dotti biliari nel fegato (cirrosi biliare) o ristagno della bile nel fegato (colestasi).
- se ha **gravi** problemi ai reni o se è in dialisi.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.

Faccia particolare attenzione con Imprida HCT

- se ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue (con o senza sintomi come debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale).
- se ha bassi livelli di sodio nel sangue (con o senza sintomi come stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni).
- se ha alti livelli di calcio nel sangue (con o senza sintomi come nausea, vomito, stitichezza, dolore di stomaco, minzione frequente, sete, debolezza muscolare e contrazioni).
- se sta prendendo medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio e eparina. Può essere necessario controllare la quantità di potassio nel sangue ad intervalli regolari.
- se ha problemi ai reni, se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto di avere un restringimento delle arterie renali.
- se ha problemi al fegato (epatici).
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o una malattia coronarica, specialmente se sta prendendo la dose massima Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato “stenosi aortica o mitralica”) o che lo spessore del suo muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata “cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva”).
- se soffre di aldosteronismo. Questa è una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (nota anche come “lupus” o “LES”).
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o di trigliceridi nel sangue.
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha avuto una reazione allergica ad altri medicinali per la pressione alta o a diuretici (un tipo di medicinale noto anche come “medicinale per urinare”), specialmente se soffre di asma e di allergie.
- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha capogiri e/o svenimento durante il trattamento con Imprida HCT, informi il medico appena possibile.
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi da ore fino a una settimana dopo l'assunzione di Imprida HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non è raccomandato l'uso di Imprida HCT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Imprida HCT e anziani (65 anni e oltre)

Imprida HCT può essere usato da persone di 65 anni e oltre allo stesso dosaggio degli adulti e con le stesse modalità già utilizzate nell'assunzione delle tre sostanze denominate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. I pazienti anziani, specialmente quelli che assumono la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devono controllare regolarmente la pressione.

Assunzione di Imprida HCT con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Il medico potrebbe modificare la dose o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di uno dei medicinali. Questo è importante soprattutto se sta usando uno dei medicinali elencati di seguito:

Non assumere con:

- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.

Usare cautela con:

- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure);
- amantadina (per la terapia anti Parkinson, anche utilizzata per il trattamento o la prevenzione di alcune malattie causate da virus);
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia);
- medicinali anticonvulsivanti e medicinali per la stabilizzazione dell'umore usati per il trattamento dell'epilessia e del disordine bipolare (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- ciclosporina (un medicinale usato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica);
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide;
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini)
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline);
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo;
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue (beta bloccanti, diazossido);
- medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici;

- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, amfotericina o penicillina G;
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue come adrenalina o noradrenalina;
- medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per l'ulcera e l'infiammazione all'esofago (carbenoxolone);
- medicinali usati per attenuare il dolore o l'infiammazione, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2);
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori);
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate "vasodilatatori";
- altri medicinali per il trattamento della pressione alta incluso metildopa;
- rifampicina (usata, per esempio, per il trattamento della tubercolosi);
- erba di San Giovanni;
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- vitamina D e sali di calcio.

Si rivolga al medico prima di bere alcolici. L'alcool può far abbassare troppo la pressione del sangue e/o aumentare la possibilità di capogiri o di svenimento.

Assunzione di Imprida HCT con cibi e bevande

Può prendere Imprida HCT con o senza cibo. Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone che stanno assumendo Imprida HCT. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa di Imprida HCT.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Imprida HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Imprida HCT. Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Imprida HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Come con molti altri medicinali usati per il trattamento della pressione del sangue alta, può avvertire sensazione di capogiri. Se prova questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE IMPRIDA HCT

Prenda sempre Imprida HCT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Imprida HCT è **una compressa** al giorno.

- E' meglio prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora. Il mattino è il momento migliore.
- Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Imprida HCT può essere preso con o senza cibo. Non prenda Imprida HCT con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più bassa o più alta.

Se prende più Imprida HCT di quanto deve

Se ha preso incidentalmente troppe compresse di Imprida HCT, si rivolga immediatamente ad un medico. Può aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Imprida HCT

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, deve semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Imprida HCT

L'interruzione del trattamento con Imprida HCT può causare un peggioramento della malattia. Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Prenda sempre il medicinale anche se si sente bene

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Imprida HCT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono insorgere con certe frequenze che sono definite come segue:

molto comune: interessa più di 1 utilizzatore su 10

comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100

non comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000

raro: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000

molto raro: interessa meno di 1 utilizzatori su 10.000

non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Si rivolga al medico immediatamente se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Comune

- capogiri
- pressione bassa (sensazione di svenimento, sensazione di testa vuota, improvvisa perdita di coscienza)

Non comune

- grave diminuzione della quantità di urina (diminuita funzione renale)

Raro

- sanguinamento spontaneo
- battito cardiaco irregolare
- disturbi al fegato

Molto raro

- reazione allergica con sintomi quali eruzione cutanea, prurito
- angioedema: gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare
- dolore toracico oppressivo/costrittivo che peggiora e che non si risolve
- debolezza, ematomi, febbre e frequenti infezioni
- rigidità

Altri possibili effetti indesiderati di Imprida HCT:

Comune

- malessere allo stomaco dopo i pasti
- stanchezza
- gonfiore
- bassi livelli di potassio nel sangue
- mal di testa
- frequente necessità di urinare

Non comune

- battito cardiaco veloce
- sensazione di vertigine
- disturbi della vista
- malessere allo stomaco
- dolore al torace
- aumento dell'azoto ureico, della creatinina e dell'acido urico nel sangue
- alti livelli di calcio, di grassi o di sodio nel sangue
- diminuzione del potassio nel sangue
- alito cattivo
- diarrea
- secchezza della bocca
- nausea
- vomito
- dolore addominale
- aumento di peso
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- mal di schiena
- gonfiore delle articolazioni
- crampi /debolezza/dolore muscolari
- dolore alle estremità
- incapacità di stare in piedi o di camminare in modo normale

- debolezza
- coordinazione anormale
- capogiri quando ci si alza o dopo esercizio fisico
- mancanza di energia
- disturbi del sonno
- formicolio o intorpidimento
- neuropatia
- sonnolenza
- perdita di coscienza improvvisa e temporanea
- pressione bassa quando ci si alza
- impotenza
- tosse
- mancanza di respiro
- irritazione della gola
- sudorazione eccessiva
- prurito
- gonfiore, arrossamento e dolore lungo una vena
- arrossamento della pelle
- tremore

Non nota:

- alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità renale, aumento del potassio nel sangue, bassi livelli di globuli rossi nel sangue.

Effetti indesiderati riportati con amlodipina o valsartan o idroclorotiazide da soli, ma non osservati con Imprida HCT o osservati con una maggiore frequenza:

Amlodipina

Comune

- palpitazioni
- dolore addominale
- nausea
- sonnolenza
- vampate

Non comune

- ronzio nelle orecchie
- cambiamento delle abitudini intestinali
- dolore
- diminuzione di peso
- dolore delle articolazioni
- tremori
- oscillazioni dell'umore
- disturbi urinari
- necessità di urinare di notte
- aumento del seno negli uomini
- naso che cola
- perdita di capelli
- eruzione cutanea
- macchie cutanee di color porpora
- rash
- scolorimento della pelle

Molto raro

- bassi livelli di globuli bianchi e di piastrine nel sangue
- battito cardiaco irregolare
- attacco di cuore
- infiammazione al rivestimento dello stomaco o del pancreas, ingrossamento delle gengive, esami di funzionalità del fegato anormali
- disturbi del fegato che possono comparire insieme a cute e occhi gialli, o urine di colore scuro
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare
- reazione cutanea con arrossamento della pelle e desquamazione, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca
- eruzione cutanea pruriginosa
- infiammazione dei vasi sanguigni

Non nota

- rigidità degli arti e tremore alle mani

Valsartan

Non note

- valori anormali dei globuli rossi nel sangue
- bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi e di piastrine
- aumento del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- esami di funzionalità del fegato anormali
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- dolore muscolare
- grave diminuzione della quantità di urina eliminata
- prurito
- eruzione cutanea
- infiammazione dei vasi sanguigni

Idroclorotiazide

Molto comune

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue

Comune

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione

Raro

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- zucchero nelle urine
- alto livello di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli o urine di colore scuro (anemia emolitica)
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- macchie cutanee di color porpora
- disturbi renali

Molto raro

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica, anormale distruzione dei globuli rossi nei vasi sanguigni o altrove nell'organismo)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (infiammazione del pancreas)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio, edema polmonare, polmonite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica)

Non nota

- debolezza, lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- mancanza di respiro
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- febbre (piressia)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE IMPRIDA HCT

Tenere Imprida HCT fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Imprida HCT dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usare le confezioni di Imprida HCT che risultano danneggiate o mostrano segni di manomissione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Imprida HCT

- I principi attivi di Imprida HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 25 mg idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Imprida HCT e contenuto della confezione

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, ovali con "NVR" su un lato e "VEL" sul lato opposto.

Imprida HCT è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film, in confezioni multiple da 280 compresse (costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse o da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse), e in confezioni ospedaliere contenenti 56, 98 o 280 compresse in blister di visibili per dose unitaria. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Imprida HCT e a che cosa serve
2. Prima di prendere Imprida HCT
3. Come prendere Imprida HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imprida HCT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È IMPRIDA HCT E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Imprida HCT contengono tre sostanze chiamate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione del sangue.

- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "diuretici tiazidici". L'idroclorotiazide aumenta l'eliminazione di urine, riducendo così la pressione.

Come conseguenza dei tre meccanismi, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue diminuisce.

Imprida HCT è usato nel trattamento della pressione arteriosa alta nei pazienti adulti che stanno già assumendo amlodipina, valsartan e idroclorotiazide e che possono aver beneficio dall'assunzione di un'unica compressa contenente le tre sostanze.

2. PRIMA DI PRENDERE IMPRIDA HCT

Non prenda Imprida HCT

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Imprida HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se è **allergico** (ipersensibile) a amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace e urinarie) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Imprida HCT (vedere paragrafo 6, “Cosa contiene Imprida HCT”). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.
- se ha problemi al fegato, distruzione dei piccoli dotti biliari nel fegato (cirrosi biliare) o ristagno della bile nel fegato (colestasi).
- se ha **gravi** problemi ai reni o se è in dialisi.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.

Faccia particolare attenzione con Imprida HCT

- se ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue (con o senza sintomi come debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale).
- se ha bassi livelli di sodio nel sangue (con o senza sintomi come stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni).
- se ha alti livelli di calcio nel sangue (con o senza sintomi come nausea, vomito, stitichezza, dolore di stomaco, minzione frequente, sete, debolezza muscolare e contrazioni).
- se sta prendendo medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio e eparina. Può essere necessario controllare la quantità di potassio nel sangue ad intervalli regolari.
- se ha problemi ai reni, se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto di avere un restringimento delle arterie renali.
- se ha problemi al fegato (epatici).
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o una malattia coronarica, specialmente se sta prendendo la dose massima Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato “stenosi aortica o mitralica”) o che lo spessore del suo muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata “cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva”).
- se soffre di aldosteronismo. Questa è una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (nota anche come “lupus” o “LES”).
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o di trigliceridi nel sangue.
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha avuto una reazione allergica ad altri medicinali per la pressione alta o a diuretici (un tipo di medicinale noto anche come “medicinale per urinare”), specialmente se soffre di asma e di allergie.
- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha capogiri e/o svenimento durante il trattamento con Imprida HCT, informi il medico appena possibile.
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi da ore fino a una settimana dopo l'assunzione di Imprida HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non è raccomandato l'uso di Imprida HCT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Imprida HCT e anziani (65 anni e oltre)

Imprida HCT può essere usato da persone di 65 anni e oltre allo stesso dosaggio degli adulti e con le stesse modalità già utilizzate nell'assunzione delle tre sostanze denominate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. I pazienti anziani, specialmente quelli che assumono la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devono controllare regolarmente la pressione.

Assunzione di Imprida HCT con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Il medico potrebbe modificare la dose o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di uno dei medicinali. Questo è importante soprattutto se sta usando uno dei medicinali elencati di seguito:

Non assumere con:

- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.

Usare cautela con:

- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure);
- amantadina (per la terapia anti Parkinson, anche utilizzata per il trattamento o la prevenzione di alcune malattie causate da virus);
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia);
- medicinali anticonvulsivanti e medicinali per la stabilizzazione dell'umore usati per il trattamento dell'epilessia e del disordine bipolare (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- ciclosporina (un medicinale usato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica);
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide;
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini)
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline);
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo;
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue (beta bloccanti, diazossido);
- medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici;

- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (comprese per urinare), corticosteroidi, lassativi, amfotericina o penicillina G;
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue come adrenalina o noradrenalina;
- medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per l'ulcera e l'infiammazione all'esofago (carbenoxolone);
- medicinali usati per attenuare il dolore o l'infiammazione, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2);
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori);
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate "vasodilatatori";
- altri medicinali per il trattamento della pressione alta incluso metildopa;
- rifampicina (usata, per esempio, per il trattamento della tubercolosi);
- erba di San Giovanni;
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- vitamina D e sali di calcio.

Si rivolga al medico prima di bere alcolici. L'alcool può far abbassare troppo la pressione del sangue e/o aumentare la possibilità di capogiri o di svenimento.

Assunzione di Imprida HCT con cibi e bevande

Può prendere Imprida HCT con o senza cibo. Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone che stanno assumendo Imprida HCT. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa di Imprida HCT.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Imprida HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Imprida HCT. Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Imprida HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Come con molti altri medicinali usati per il trattamento della pressione del sangue alta, può avvertire sensazione di capogiri. Se prova questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE IMPRIDA HCT

Prenda sempre Imprida HCT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Imprida HCT è **una compressa** al giorno.

- E' meglio prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora. Il mattino è il momento migliore.
- Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Imprida HCT può essere preso con o senza cibo. Non prenda Imprida HCT con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più bassa o più alta.

Se prende più Imprida HCT di quanto deve

Se ha preso incidentalmente troppe compresse di Imprida HCT, si rivolga immediatamente ad un medico. Può aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Imprida HCT

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, deve semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Imprida HCT

L'interruzione del trattamento con Imprida HCT può causare un peggioramento della malattia. Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Prenda sempre il medicinale anche se si sente bene

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Imprida HCT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono insorgere con certe frequenze che sono definite come segue:

molto comune: interessa più di 1 utilizzatore su 10

comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100

non comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000

raro: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000

molto raro: interessa meno di 1 utilizzatori su 10.000

non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Si rivolga al medico immediatamente se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Comune

- capogiri
- pressione bassa (sensazione di svenimento, sensazione di testa vuota, improvvisa perdita di coscienza)

Non comune

- grave diminuzione della quantità di urina (diminuita funzione renale)

Raro

- sanguinamento spontaneo
- battito cardiaco irregolare
- disturbi al fegato

Molto raro

- reazione allergica con sintomi quali eruzione cutanea, prurito
- angioedema: gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare
- dolore toracico oppressivo/costrittivo che peggiora e che non si risolve
- debolezza, ematomi, febbre e frequenti infezioni
- rigidità

Altri possibili effetti indesiderati di Imprida HCT:

Comune

- malessere allo stomaco dopo i pasti
- stanchezza
- gonfiore
- bassi livelli di potassio nel sangue
- mal di testa
- frequente necessità di urinare

Non comune

- battito cardiaco veloce
- sensazione di vertigine
- disturbi della vista
- malessere allo stomaco
- dolore al torace
- aumento dell'azoto ureico, della creatinina e dell'acido urico nel sangue
- alti livelli di calcio, di grassi o di sodio nel sangue
- diminuzione del potassio nel sangue
- alito cattivo
- diarrea
- secchezza della bocca
- nausea
- vomito
- dolore addominale
- aumento di peso
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- mal di schiena
- gonfiore delle articolazioni
- crampi /debolezza/dolore muscolari
- dolore alle estremità
- incapacità di stare in piedi o di camminare in modo normale

- debolezza
- coordinazione anormale
- capogiri quando ci si alza o dopo esercizio fisico
- mancanza di energia
- disturbi del sonno
- formicolio o intorpidimento
- neuropatia
- sonnolenza
- perdita di coscienza improvvisa e temporanea
- pressione bassa quando ci si alza
- impotenza
- tosse
- mancanza di respiro
- irritazione della gola
- sudorazione eccessiva
- prurito
- gonfiore, arrossamento e dolore lungo una vena
- arrossamento della pelle
- tremore

Non nota:

- alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità renale, aumento del potassio nel sangue, bassi livelli di globuli rossi nel sangue.

Effetti indesiderati riportati con amlodipina o valsartan o idroclorotiazide da soli, ma non osservati con Imprida HCT o osservati con una maggiore frequenza:

Amlodipina

Comune

- palpitazioni
- dolore addominale
- nausea
- sonnolenza
- vampate

Non comune

- ronzio nelle orecchie
- cambiamento delle abitudini intestinali
- dolore
- diminuzione di peso
- dolore delle articolazioni
- tremori
- oscillazioni dell'umore
- disturbi urinari
- necessità di urinare di notte
- aumento del seno negli uomini
- naso che cola
- perdita di capelli
- eruzione cutanea
- macchie cutanee di color porpora
- rash
- scolorimento della pelle

Molto raro

- bassi livelli di globuli bianchi e di piastrine nel sangue
- battito cardiaco irregolare
- attacco di cuore
- infiammazione al rivestimento dello stomaco o del pancreas, ingrossamento delle gengive, esami di funzionalità del fegato anormali
- disturbi del fegato che possono comparire insieme a cute e occhi gialli, o urine di colore scuro
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare
- reazione cutanea con arrossamento della pelle e desquamazione, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca
- eruzione cutanea pruriginosa
- infiammazione dei vasi sanguigni

Non nota

- rigidità degli arti e tremore alle mani

Valsartan

Non note

- valori anormali dei globuli rossi nel sangue
- bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi e di piastrine
- aumento del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- esami di funzionalità del fegato anormali
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- dolore muscolare
- grave diminuzione della quantità di urina eliminata
- prurito
- eruzione cutanea
- infiammazione dei vasi sanguigni

Idroclorotiazide

Molto comune

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue

Comune

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione

Raro

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- zucchero nelle urine
- alto livello di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli o urine di colore scuro (anemia emolitica)
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- macchie cutanee di color porpora
- disturbi renali

Molto raro

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica, anormale distruzione dei globuli rossi nei vasi sanguigni o altrove nell'organismo)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (infiammazione del pancreas)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio, edema polmonare, polmonite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica)

Non nota

- debolezza, lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- mancanza di respiro
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- febbre (piressia)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE IMPRIDA HCT

Tenere Imprida HCT fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Imprida HCT dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usare le confezioni di Imprida HCT che risultano danneggiate o mostrano segni di manomissione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Imprida HCT

- I principi attivi di Imprida HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 25 mg idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 4000, talco, ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Imprida HCT e contenuto della confezione

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo-marrone, ovali con "NVR" su un lato e "VHL" sul lato opposto.

Imprida HCT è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film, in confezioni multiple da 280 compresse (costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse o da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse), e in confezioni ospedaliere contenenti 56, 98 o 280 compresse in blister divisibili per dose unitaria. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Imprida HCT e a che cosa serve
2. Prima di prendere Imprida HCT
3. Come prendere Imprida HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Imprida HCT
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È IMPRIDA HCT E A CHE COSA SERVE

Le compresse di Imprida HCT contengono tre sostanze chiamate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione del sangue.

- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "diuretici tiazidici". L'idroclorotiazide aumenta l'eliminazione di urine, riducendo così la pressione.

Come conseguenza dei tre meccanismi, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue diminuisce.

Imprida HCT è usato nel trattamento della pressione arteriosa alta nei pazienti adulti che stanno già assumendo amlodipina, valsartan e idroclorotiazide e che possono aver beneficio dall'assunzione di un'unica compressa contenente le tre sostanze.

2. PRIMA DI PRENDERE IMPRIDA HCT

Non prenda Imprida HCT

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (E' meglio evitare di prendere Imprida HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza).
- se è **allergico** (ipersensibile) a amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace e urinarie) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Imprida HCT (vedere paragrafo 6, “Cosa contiene Imprida HCT”). Se pensa di poter essere allergico, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.
- se ha problemi al fegato, distruzione dei piccoli dotti biliari nel fegato (cirrosi biliare) o ristagno della bile nel fegato (colestasi).
- se ha **gravi** problemi ai reni o se è in dialisi.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Imprida HCT e si rivolga al medico.

Faccia particolare attenzione con Imprida HCT

- se ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue (con o senza sintomi come debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale).
- se ha bassi livelli di sodio nel sangue (con o senza sintomi come stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni).
- se ha alti livelli di calcio nel sangue (con o senza sintomi come nausea, vomito, stitichezza, dolore di stomaco, minzione frequente, sete, debolezza muscolare e contrazioni).
- se sta prendendo medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio e eparina. Può essere necessario controllare la quantità di potassio nel sangue ad intervalli regolari.
- se ha problemi ai reni, se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto di avere un restringimento delle arterie renali.
- se ha problemi al fegato (epatici).
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o una malattia coronarica, specialmente se sta prendendo la dose massima Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato “stenosi aortica o mitralica”) o che lo spessore del suo muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata “cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva”).
- se soffre di aldosteronismo. Questa è una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Imprida HCT non è raccomandato.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (nota anche come “lupus” o “LES”).
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o di trigliceridi nel sangue.
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha avuto una reazione allergica ad altri medicinali per la pressione alta o a diuretici (un tipo di medicinale noto anche come “medicinale per urinare”), specialmente se soffre di asma e di allergie.
- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha capogiri e/o svenimento durante il trattamento con Imprida HCT, informi il medico appena possibile.
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi da ore fino a una settimana dopo l'assunzione di Imprida HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Non è raccomandato l'uso di Imprida HCT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Imprida HCT e anziani (65 anni e oltre)

Imprida HCT può essere usato da persone di 65 anni e oltre allo stesso dosaggio degli adulti e con le stesse modalità già utilizzate nell'assunzione delle tre sostanze denominate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. I pazienti anziani, specialmente quelli che assumono la dose massima di Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devono controllare regolarmente la pressione.

Assunzione di Imprida HCT con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Il medico potrebbe modificare la dose o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di uno dei medicinali. Questo è importante soprattutto se sta usando uno dei medicinali elencati di seguito:

Non assumere con:

- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.

Usare cautela con:

- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure);
- amantadina (per la terapia anti Parkinson, anche utilizzata per il trattamento o la prevenzione di alcune malattie causate da virus);
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia);
- medicinali anticonvulsivanti e medicinali per la stabilizzazione dell'umore usati per il trattamento dell'epilessia e del disordine bipolare (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- ciclosporina (un medicinale usato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica);
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide;
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini)
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline);
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo;
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue (beta bloccanti, diazossido);
- medicinali che possono indurre "torsione di punta" (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici;

- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (comprese per urinare), corticosteroidi, lassativi, amfotericina o penicillina G;
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue come adrenalina o noradrenalina;
- medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per l'ulcera e l'infiammazione all'esofago (carbenoxolone);
- medicinali usati per attenuare il dolore o l'infiammazione, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2);
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori);
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate "vasodilatatori";
- altri medicinali per il trattamento della pressione alta incluso metildopa;
- rifampicina (usata, per esempio, per il trattamento della tubercolosi);
- erba di San Giovanni;
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- vitamina D e sali di calcio.

Si rivolga al medico prima di bere alcolici. L'alcool può far abbassare troppo la pressione del sangue e/o aumentare la possibilità di capogiri o di svenimento.

Assunzione di Imprida HCT con cibi e bevande

Può prendere Imprida HCT con o senza cibo. Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone che stanno assumendo Imprida HCT. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa di Imprida HCT.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Imprida HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Imprida HCT. Imprida HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Imprida HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Come con molti altri medicinali usati per il trattamento della pressione del sangue alta, può avvertire sensazione di capogiri. Se prova questo sintomo, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE IMPRIDA HCT

Prenda sempre Imprida HCT seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Imprida HCT è **una compressa** al giorno.

- E' meglio prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora. Il mattino è il momento migliore.
- Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Imprida HCT può essere preso con o senza cibo. Non prenda Imprida HCT con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più bassa o più alta.

Se prende più Imprida HCT di quanto deve

Se ha preso incidentalmente troppe compresse di Imprida HCT, si rivolga immediatamente ad un medico. Può aver bisogno di cure mediche.

Se dimentica di prendere Imprida HCT

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, deve semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se interrompe il trattamento con Imprida HCT

L'interruzione del trattamento con Imprida HCT può causare un peggioramento della malattia. Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Prenda sempre il medicinale anche se si sente bene

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal suo medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Imprida HCT può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questi effetti indesiderati possono insorgere con certe frequenze che sono definite come segue:

molto comune: interessa più di 1 utilizzatore su 10

comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100

non comune: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000

raro: interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000

molto raro: interessa meno di 1 utilizzatori su 10.000

non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche:

Si rivolga al medico immediatamente se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Comune

- capogiri
- pressione bassa (sensazione di svenimento, sensazione di testa vuota, improvvisa perdita di coscienza)

Non comune

- grave diminuzione della quantità di urina (diminuita funzione renale)

Raro

- sanguinamento spontaneo
- battito cardiaco irregolare
- disturbi al fegato

Molto raro

- reazione allergica con sintomi quali eruzione cutanea, prurito
- angioedema: gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare
- dolore toracico oppressivo/costrittivo che peggiora e che non si risolve
- debolezza, ematomi, febbre e frequenti infezioni
- rigidità

Altri possibili effetti indesiderati di Imprida HCT:

Comune

- malessere allo stomaco dopo i pasti
- stanchezza
- gonfiore
- bassi livelli di potassio nel sangue
- mal di testa
- frequente necessità di urinare

Non comune

- battito cardiaco veloce
- sensazione di vertigine
- disturbi della vista
- malessere allo stomaco
- dolore al torace
- aumento dell'azoto ureico, della creatinina e dell'acido urico nel sangue
- alti livelli di calcio, di grassi o di sodio nel sangue
- diminuzione del potassio nel sangue
- alito cattivo
- diarrea
- secchezza della bocca
- nausea
- vomito
- dolore addominale
- aumento di peso
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- mal di schiena
- gonfiore delle articolazioni
- crampi /debolezza/dolore muscolari
- dolore alle estremità
- incapacità di stare in piedi o di camminare in modo normale

- debolezza
- coordinazione anormale
- capogiri quando ci si alza o dopo esercizio fisico
- mancanza di energia
- disturbi del sonno
- formicolio o intorpidimento
- neuropatia
- sonnolenza
- perdita di coscienza improvvisa e temporanea
- pressione bassa quando ci si alza
- impotenza
- tosse
- mancanza di respiro
- irritazione della gola
- sudorazione eccessiva
- prurito
- gonfiore, arrossamento e dolore lungo una vena
- arrossamento della pelle
- tremore

Non nota:

- alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità renale, aumento del potassio nel sangue, bassi livelli di globuli rossi nel sangue.

Effetti indesiderati riportati con amlodipina o valsartan o idroclorotiazide da soli, ma non osservati con Imprida HCT o osservati con una maggiore frequenza:

Amlodipina

Comune

- palpitazioni
- dolore addominale
- nausea
- sonnolenza
- vampate

Non comune

- ronzio nelle orecchie
- cambiamento delle abitudini intestinali
- dolore
- diminuzione di peso
- dolore delle articolazioni
- tremori
- oscillazioni dell'umore
- disturbi urinari
- necessità di urinare di notte
- aumento del seno negli uomini
- naso che cola
- perdita di capelli
- eruzione cutanea
- macchie cutanee di color porpora
- rash
- scolorimento della pelle

Molto raro

- bassi livelli di globuli bianchi e di piastrine nel sangue
- battito cardiaco irregolare
- attacco di cuore
- infiammazione al rivestimento dello stomaco o del pancreas, ingrossamento delle gengive, esami di funzionalità del fegato anormali
- disturbi del fegato che possono comparire insieme a cute e occhi gialli, o urine di colore scuro
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare
- reazione cutanea con arrossamento della pelle e desquamazione, formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca
- eruzione cutanea pruriginosa
- infiammazione dei vasi sanguigni

Non nota

- rigidità degli arti e tremore alle mani

Valsartan

Non note

- valori anormali dei globuli rossi nel sangue
- bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi e di piastrine
- aumento del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- esami di funzionalità del fegato anormali
- reazione allergica che comprende gonfiore degli strati più profondi della cute e difficoltà a respirare
- dolore muscolare
- grave diminuzione della quantità di urina eliminata
- prurito
- eruzione cutanea
- infiammazione dei vasi sanguigni

Idroclorotiazide

Molto comune

- bassi livelli di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue

Comune

- alti livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di magnesio nel sangue
- bassi livelli di sodio nel sangue
- capogiri, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione

Raro

- bassi livelli di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- zucchero nelle urine
- alto livello di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- umore triste (depressione)
- battito cardiaco irregolare
- fastidio addominale
- stitichezza
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli o urine di colore scuro (anemia emolitica)
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- macchie cutanee di color porpora
- disturbi renali

Molto raro

- febbre, mal di gola o ulcerazioni alla bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica, anormale distruzione dei globuli rossi nei vasi sanguigni o altrove nell'organismo)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- grave dolore alla parte superiore dello stomaco (infiammazione del pancreas)
- eruzione cutanea, prurito, formicolio, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri (reazioni di ipersensibilità)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio, edema polmonare, polmonite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbi muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica)

Non nota

- debolezza, lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- mancanza di respiro
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- febbre (piressia)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE IMPRIDA HCT

Tenere Imprida HCT fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Imprida HCT dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usare le confezioni di Imprida HCT che risultano danneggiate o mostrano segni di manomissione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Imprida HCT

- I principi attivi di Imprida HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg valsartan e 25 mg idroclorotiazide. Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 4000, talco, ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Imprida HCT e contenuto della confezione

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo-marrone, ovali con "NVR" su un lato e "VFL" sul lato opposto.

Imprida HCT è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film, in confezioni multiple da 280 compresse (costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse o da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse), e in confezioni ospedaliere contenenti 56, 98 o 280 compresse in blister divisibili per dose unitaria. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato