

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos biconvexos, brancos, ovalóides, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VCL” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida (HCT) utilizados quer através das três formulações em monoterapia quer através de uma formulação com associação dupla e uma formulação com um único componente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Imprida HCT é de um comprimido por dia, tomado de preferência de manhã.

Antes de mudar para Imprida HCT os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas dos componentes tomados ao mesmo tempo. A dose de Imprida HCT deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

A dose máxima recomendada de Imprida HCT é 10 mg/320 mg/25 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Imprida HCT é contra-indicado em doentes com anúria (ver secção 4.3) e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan e portanto Imprida HCT não é adequado a este grupo de doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

A experiência com a utilização de Imprida HCT é limitada, particularmente com a dose máxima, em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária. Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Imprida HCT na população pediátrica (doentes com idade inferior a 18 anos) para a indicação de hipertensão essencial.

Modo de administração

Imprida HCT pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com um pouco de água, à mesma hora do dia, de preferência de manhã.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas, a outros derivados de sulfonamida, a derivados de dihidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático ligeiro a grave, cirrose biliar ou colestase.
- Compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), anúria e doentes a fazer diálise.
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Observou-se hipotensão acentuada, incluindo hipotensão ortostática, em 1,7% dos doentes tratados com a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) comparativamente com 1,8% dos doentes tratados com valsartan/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), 0,4% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg), e 0,2% dos doentes tratados com hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg) num ensaio controlado em doentes com hipertensão não complicada moderada a grave.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Imprida HCT. Imprida HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

Se ocorrer hipotensão excessiva com Imprida HCT, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma vez estabilizada a pressão arterial o tratamento pode ser continuado.

Alterações dos electrólitos séricos

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

No ensaio controlado com Imprida HCT, os efeitos antagónicos de valsartan 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg sobre o potássio sérico quase se neutralizaram em muitos doentes. Noutros doentes, um dos efeitos pode ser dominante. Recomenda-se a monitorização periódica com intervalos regulares dos electrólitos séricos para detectar eventuais desequilíbrios electrolíticos.

Deve ser efectuada determinação periódica dos electrólitos séricos e do potássio em particular em intervalos apropriados para detecção de possíveis desequilíbrios electrólitos, especialmente em doentes com outros factores de risco tais como diminuição da função renal, terapêutica com outros medicamentos ou história de desequilíbrios electrolíticos.

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

O tratamento com Imprida HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Imprida HCT deve ser descontinuado até correcção estável do equilíbrio de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Imprida HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

Compromisso renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Imprida HCT é utilizado em doentes com compromisso renal recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos (incluindo os níveis de potássio), creatinina e ácido úrico. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico de Imprida HCT em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ($\text{TFG} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Imprida HCT em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de rim solitário.

Transplante renal

Até à data não existem dados de segurança sobre a utilização de Imprida HCT em doentes submetidos a um transplante renal recente.

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da biliar, enquanto que a amlodipina é amplamente metabolizada pelo fígado. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é 80 mg de valsartan e portanto, Imprida HCT não é adequado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina podem ser esperadas alterações na função renal em indivíduos susceptíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan.

Num estudo de longa duração com amlodipina, controlado com placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA (New York Heart Association Classification), a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo.

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo com a dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis com estas populações de doentes são limitados.

Estenose valvular aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Gravidez

Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afectado pela patologia primária. Assim, Imprida HCT não é recomendado nesta população.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes hipoglicémicos orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Imprida HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática. A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Imprida HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Imprida HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a uma semana após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente.

O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. As reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Idosos (mais de 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção com outros medicamentos com Imprida HCT. Assim, apenas se inclui nesta secção informação sobre interacções com outros medicamentos conhecidas com as substâncias activas individualmente.

No entanto, é importante ter em consideração que o Imprida HCT pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensores.

Utilização concomitante não recomendada

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Valsartan e HCT	Lítio	Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e tiazidas tais como a hidroclorotiazida. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio (ver secção 4.4).
Valsartan	Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio	Se um medicamento que afecte os níveis de potássio for considerado necessário em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização frequente dos níveis plasmáticos de potássio.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Amlodipina	<i>Inibidores do CYP3A4</i> (i.e. cetoconazol, itraconazol, ritonavir)	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.
	<i>Indutores do CYP3A4</i> (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [Hipericão])	Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

	<i>Sinvastatina</i>	A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.
	<i>Dantroleno (perfusão)</i>	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes susceptíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.
Valsartan e HCT	<i>Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não selectivos</i>	Os AINE podem atenuar o efeito antihipertensivo dos antagonistas da angiotensina II e da hidroclorotiazida quando administrados em simultâneo. Adicionalmente, a utilização concomitante de Imprida HCT e AINE pode levar a degradação da função renal e aumento do potássio sérico. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como a hidratação adequada do doente.
Valsartan	<i>Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)</i>	Os resultados de um estudo <i>in vitro</i> com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.
HCT	<i>Álcool, barbitúricos ou narcóticos</i>	A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.
	<i>Amantadina</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.
	<i>Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica</i>	A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.
	<i>Fármacos antidiabéticos (ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais)</i> – <i>Metformina</i>	As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético oral. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

<i>Bloqueadores beta e diazóxido</i>	O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.
<i>Ciclosporina</i>	O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.
<i>Fármacos citotóxicos</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.
<i>Glicosidos digitálicos</i>	Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocalémia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.
<i>Agentes iodados de contraste</i>	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.
<i>Resinas de troca de iões</i>	A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.
<i>Medicamentos que afectam o nível de potássio sérico</i>	O efeito hipocalémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação amlodipina /valsartan /hidroclorotiazida, é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.
<i>Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio</i>	O efeito hiponatrémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.
<i>Medicamentos que podem induzir torsades de pointes</i>	Devido ao risco de hipocalémia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir <i>torsades de pointes</i> , em particular antiarrítmicos Classe Ia e ClasseIII e alguns antipsicóticos.
<i>Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfimpirazona e alopurinol)</i>	Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

<i>Metildopa</i>	Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
<i>Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção dos derivados do curare.
<i>Outros medicamentos antihipertensores</i>	As tiazidas potenciam a acção antihipertensora de outros medicamentos antihipertensores (ex. guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs, antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores directos da renina.
<i>Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)</i>	A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.
<i>Vitamina D e sais de cálcios</i>	A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Sem interacção

Imprida HCT componente individual	Interacções conhecidas com os seguintes fármacos	Efeito da interacção com outros medicamentos
Valsartan	<i>Outras</i> (cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida)	Em monoterapia com valsartan não se verificaram interacções clinicamente significativas com as seguintes substâncias: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Algumas destas substâncias podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Imprida HCT (ver interacções relacionada com HCT).
Amlodipina	<i>Outras</i>	Em estudos de interacção clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Valsartan

A administração de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Imprida HCT em mulheres grávidas. Com base na informação disponível com os componentes, a utilização de Imprida HCT não é recomendada durante o primeiro trimestre e é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Não existe informação relativa à utilização de valsartan e/ou amlodipina durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite. Não se recomenda o uso de Imprida HCT durante a amamentação. Se Imprida HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível. São preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efectuado em ratos, foram detectadas reacções adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas há que ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Imprida HCT abaixo apresentado baseia-se nos ensaios clínicos realizados com Imprida HCT e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida.

Informação sobre Imprida HCT

A segurança de Imprida HCT foi avaliada na sua dose máxima de 10 mg/320 mg/25 mg num ensaio clínico controlado de curta duração (8 semanas) com 2.271 doentes, 582 dos quais receberam valsartan em associação com amlodipina e hidroclorotiazida. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas algumas vezes foi necessário interromper o tratamento. Neste ensaio clínico controlado com activo, os motivos mais comuns que originaram a interrupção da terapêutica com Imprida HCT foram tonturas e hipotensão (0,7%).

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, não foram observadas reacções adversas significativas, novas ou inesperadas com a terapêutica tripla comparativamente com os efeitos conhecidos dos componentes em monoterapia ou em associação dupla.

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, observaram-se alterações nos parâmetros laboratoriais com a associação de Imprida HCT insignificantes e consistentes com o mecanismo de acção farmacológico dos agentes em monoterapia. A presença de valsartan na associação tripla atenuou o efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida.

As seguintes reacções adversas, apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, dizem respeito a Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e amlodipina, valsartan e HCT individualmente.

Muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reacções adversas	Frequência			
		Imprida HCT	Amlodipina	Valsartan	HCT
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, depressão da medula óssea	--	--	--	Muito raros
	Diminuição dos valores de hemoglobina e do hematócrito	--	--	Desconhecidos	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muito raros
	Leucopenia	--	Muito raros	--	Muito raros
	Neutropenia	--	--	Desconhecidos	--
	Trombocitopenia, por vezes com púrpura	--	Muito raros	Desconhecidos	Raros
	Anemia aplástica	--	--	--	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	--	Muito raros	Desconhecidos	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hipercalemia	Pouco frequentes	--	--	Raros
	Hiperglicemia	--	Muito raros	--	Raros
	Hiperlipidemia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Alcalose hipoclorémica	--	--	--	Muito raros
	Hipocalemia	Frequentes	--	--	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Deterioração do estado metabólico do diabético	--	--	--	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	--	--	--	Raros
	Insónia/perturbações do sono	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Alterações de humor	--	Pouco frequentes	--	

Doenças do sistema nervoso	Coordenação anormal	Pouco frequentes	--	--	--
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Tontura postural, tontura de esforço	Pouco frequentes	--	--	--
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Síndrome extra-piramidal	--	Desconhecidos	--	--
	Cefaleias	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Hipertonia	--	Muito raros	--	--
	Letargia	Pouco frequentes	--	--	--
	Parestesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Neuropatia periférica, neuropatia	Pouco frequentes	Muito raros	--	--
	Sonolência	Pouco frequentes	Frequentes	--	--
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Tremor	--	Pouco frequentes	--	--
Afecções oculares	Glaucoma agudo do ângulo fechado	--	--	--	Desconhecidos
	Alterações da visão	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
Afecções do ouvido e do labirinto	Acufenos	--	Pouco frequentes	--	--
	Vertigens	Pouco frequentes	--	Pouco frequentes	--
Cardiopatias	Palpitações	--	Frequentes	--	--
	Taquicardia	Pouco frequentes	--	--	--
	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	--	Muito raros	--	Raros
	Enfarte do miocárdio	--	Muito raros	--	--
Vasculopatias	Rubor	--	Frequentes	--	--
	Hipotensão	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Hipotensão ortostática	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Flebite, tromboflebite	Pouco frequentes	--	--	--
	Vasculite	--	Muito raros	Desconhecidos	--

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes	Muito raros	Pouco frequentes	--
	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dificuldade respiratória, edema pulmonar, pneumonite	--	--	--	Muito raros
	Rinite	--	Pouco frequentes	--	--
	Irritação da garganta	Pouco frequentes	--	--	--
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Mau hálito	Pouco frequentes	--	--	--
	Alterações do trânsito intestinal	--	Pouco frequentes	--	--
	Obstipação	--	--	--	Raros
	Perda de apetite	--	--	--	Frequentes
	Diarreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Boca seca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dispepsia	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Gastrite	--	Muito raros	--	--
	Hiperplasia gengival	--	Muito raros	--	--
	Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	--	Frequentes
	Pancreatite	--	Muito raros	--	Muito raros
	Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
Afecções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas, incluindo aumento da bilirrubina sérica	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Hepatite	--	Muito raros	--	--
	Colestase intrahepática, icterícia	--	Muito raros	--	Raros

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	--	Pouco frequentes	--	
	Angioedema	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo	--	--	--	Muito raros
	Eritema multiforme	--	Muito raros	--	Desconhecidos
	Exantema	--	Pouco frequentes	--	--
	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Reacção de fotosensibilidade*	--	--	--	Raros
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Púrpura	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Erupção cutânea	--	Pouco frequentes	Desconhecidos	Frequentes
	Descoloração da pele	--	Pouco frequentes	--	--
	Urticária e outras formas de erupção cutânea	--	Muito raros	--	Frequentes
	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica	--	--	--	Muito raros
	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	--	Pouco frequentes	--
Dor nas costas		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
Edema das articulações		Pouco frequentes	--	--	--
Espasmos musculares		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
Fraqueza muscular		Pouco frequentes	--	--	--
Mialgia		Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
Dor nas extremidades		Pouco frequentes	--	--	--

Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina sérica	Pouco frequentes	--	Desconhecidos	--
	Perturbações da micção		Pouco frequentes		
	Noctúria	--	Pouco frequentes	--	--
	Polaquiúria	Frequentes	Pouco frequentes		
	Disfunção renal	--	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência renal aguda	Pouco frequentes	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência e compromisso renal	--	--	Desconhecidos	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
	Ginecomastia		Pouco frequentes	--	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Abasia, alterações na forma de andar	Pouco frequentes	--	--	--
	Astenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Desconforto, mal-estar	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	--
	Dor no peito não cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema	Frequentes	Frequentes	--	--
	Dor	--	Pouco frequentes	--	--
	Pirexia	--	--	--	Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos lípidos		--		Muito frequentes
	Aumento da ureia plasmática	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do ácido úrico	Pouco frequentes	--	--	
	Glicosúria				Raros
	Redução do potássio sérico	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do potássio sérico	--	--	Desconhecidos	--
	Aumento de peso	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Perda de peso	--	Pouco frequentes	--	--

* Ver secção 4.4 Fotosensibilidade

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Imprida HCT. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal com amlodipina.

Tratamento

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Imprida HCT requer suporte cardiovascular activo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volemia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contra-indicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Amlodipina

Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão activado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina. A amlodipina não pode ser eliminada por hemodiálise.

Valsartan

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada a depleção electrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia provocadas por diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e ou arritmia acentuada associada ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos anti-arrítmicos.

Não foi determinada a extensão da eliminação da hidroclorotiazida através da hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas da angiotensina II (valsartan), associações com derivados da di-hidropiridina (amlodipina) e diuréticos tiazícos (hidroclorotiazida), código ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida.

Imprida HCT associa três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de acção complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II e a hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Imprida HCT foi estudado num ensaio em dupla ocultação, controlado com activo em doentes hipertensos. Um total de 2.271 doentes com hipertensão moderada a grave (valores basais médios de pressão arterial sistólica/diastólica de 170/107 mmHg) foram tratados com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazida 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, ou hidroclorotiazida/amlodipina 25 mg/10 mg. No início do estudo os doentes receberam doses baixas dos seus tratamentos e foram titulados até ao tratamento completo até à semana 2.

Na semana 8, as reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica foram 39,7/24,7 mmHg com Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg com valsartan/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg com amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida. A terapêutica com a associação tripla foi estatisticamente superior a cada um dos tratamentos com as três associações duplas na redução da pressão arterial diastólica e sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica/diastólica com Imprida HCT foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartan/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg maiores que com amlodipina/valsartan e 8,2/5,3 mmHg maiores que com amlodipina/hidroclorotiazida. O efeito completo na redução da pressão arterial foi atingido 2 semanas após estar na dose máxima de Imprida HCT. Uma proporção estatisticamente superior de doentes atingiu o controlo da pressão arterial (<140/90 mmHg) com Imprida HCT (71%) comparativamente com cada uma das três terapêuticas com associação dupla (45-54%) ($p < 0,0001$).

Num subgrupo de 283 doentes para monitorização da pressão arterial em ambulatório, foram observadas reduções clínica e estatisticamente superiores na pressão arterial sistólica e diastólica durante 24-horas com a associação tripla comparativamente com valsartan/hidroclorotiazida, valsartan/amlodipina e hidroclorotiazida/amlodipina.

Amlodipina

O componente amlodipina de Imprida HCT inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da acção anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante directo no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extra-celulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e aumentos da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efectivo, sem alteração na fracção de filtração ou proteinúria.

Valsartan

O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II específico, potente e oralmente activo. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, que é responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II.

A administração de valsartan a doentes com hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de cloreto de sódio (NaCl) no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na^+Cl^- , talvez competindo para o local de ligação do Cl^- , afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética, com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Imprida HCT em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão essencial. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina, o valsartan e a hidroclorotiazida exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Após administração oral de Imprida HCT a adultos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida é atingido em 6-8 horas, 3 horas, e 2 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção da amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida em Imprida HCT são as mesmas verificadas após administração dos produtos individualmente.

Amlodipina

Absorção: Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação se encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inactivos.

Excreção: A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semi-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias. Na urina são excretados dez por cento da amlodipina original e 60% de metabolitos da amlodipina.

Valsartan

Absorção: Após a administração oral de valsartan isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan são alcançadas em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (como determinado pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e as concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) em cerca de 50%, embora aproximadamente a partir das 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartan sejam semelhantes nos grupos pós-prandial e em jejum. Esta redução da AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição do valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, o que indica que o valsartan não se distribui extensivamente nos tecidos. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação: O valsartan não é transformado numa elevada extensão já que apenas 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação: O valsartan é excretado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente como composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração plasmática do valsartan é cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida do valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção: a absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição: O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação: A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado.

Excreção: A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

Populações especiais

Doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos)

Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)

O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes jovens e idosos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, provocando aumentos na área sob a curva (AUC) e semi-vida de eliminação. A AUC sistémica média do valsartan é 70% mais elevada nos idosos do que nos jovens, pelo que é necessária precaução quando se aumenta a dose.

A exposição sistémica ao valsartan é ligeiramente aumentada em idosos comparativamente com jovens, mas este facto não revelou ser clinicamente significativo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Dado que os três componentes são igualmente bem tolerados por doentes jovens e idosos, recomendam-se as doses normais (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal. Tal como esperado para um composto em que a depuração renal contribui para apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao valsartan.

Os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada podem portanto tomar a dose inicial usual (ver secções 4.2 e 4.4).

Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático apresentam uma reduzida depuração da amlodipina, com o consequente aumento de aproximadamente 40-60% na AUC. Em média, em doentes com doença hepática crónica ligeira a moderada, a exposição ao valsartan (determinada pelos valores da AUC) é o dobro da observada em voluntários saudáveis (emparelhados por idade, sexo e peso). Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Numa série de estudos de segurança pré-clínicos realizados em várias espécies animais com amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Imprida HCT), não houve evidência de toxicidade sistémica ou dos órgãos-alvo que afectasse de forma adversa o desenvolvimento de Imprida HCT para utilização clínica no ser humano.

Foram efectuados ensaios de segurança pré-clínicos em ratos com duração até 13 semanas com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida. A associação provocou uma esperada redução na quantidade de glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, e reticulócitos), aumento da ureia sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do potássio sérico, hiperplasia justaglomerular (JG) no rim e erosão focal glandular no estômago em ratos. Todas estas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4-semanas e foram considerados efeitos farmacológicos exacerbados.

Não foram efectuados testes de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a associação amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida uma vez que não existem indícios de qualquer interacção entre estas substâncias, há muito tempo no mercado. No entanto foram efectuados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com, amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida individualmente com resultados negativos.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Crospovidona

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 4000

Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.

Apresentações: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 20 embalagens, cada uma com 14 comprimidos.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária para uso hospitalar:

Apresentações: 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película

Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 4 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/001-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15.10.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos biconvexos, amarelo-claro, ovalóides, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VDL” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida (HCT) utilizados quer através das três formulações em monoterapia quer através de uma formulação com associação dupla e uma formulação com um único componente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Imprida HCT é de um comprimido por dia, tomado de preferência de manhã.

Antes de mudar para Imprida HCT os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas dos componentes tomados ao mesmo tempo. A dose de Imprida HCT deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

A dose máxima recomendada de Imprida HCT é 10 mg/320 mg/25 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Imprida HCT é contra-indicado em doentes com anúria (ver secção 4.3) e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan e portanto Imprida HCT não é adequado a este grupo de doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

A experiência com a utilização de Imprida HCT é limitada, particularmente com a dose máxima, em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária. Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Imprida HCT na população pediátrica (doentes com idade inferior a 18 anos) para a indicação de hipertensão essencial.

Modo de administração

Imprida HCT pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com um pouco de água, à mesma hora do dia, de preferência de manhã.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas, a outros derivados de sulfonamida, a derivados de dihidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático ligeiro a grave, cirrose biliar ou colestase.
- Compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), anúria e doentes a fazer diálise.
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Observou-se hipotensão acentuada, incluindo hipotensão ortostática, em 1,7% dos doentes tratados com a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) comparativamente com 1,8% dos doentes tratados com valsartan/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), 0,4% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg), e 0,2% dos doentes tratados com hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg) num ensaio controlado em doentes com hipertensão não complicada moderada a grave.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Imprida HCT. Imprida HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

Se ocorrer hipotensão excessiva com Imprida HCT, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma vez estabilizada a pressão arterial o tratamento pode ser continuado.

Alterações dos electrólitos séricos

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

No ensaio controlado com Imprida HCT, os efeitos antagónicos de valsartan 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg sobre o potássio sérico quase se neutralizaram em muitos doentes. Noutros doentes, um dos efeitos pode ser dominante. Recomenda-se a monitorização periódica com intervalos regulares dos electrólitos séricos para detectar eventuais desequilíbrios electrolíticos.

Deve ser efectuada determinação periódica dos electrólitos séricos e do potássio em particular em intervalos apropriados para detecção de possíveis desequilíbrios electrólitos, especialmente em doentes com outros factores de risco tais como diminuição da função renal, terapêutica com outros medicamentos ou história de desequilíbrios electrolíticos.

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

O tratamento com Imprida HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Imprida HCT deve ser descontinuado até correcção estável do equilíbrio de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Imprida HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

Compromisso renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Imprida HCT é utilizado em doentes com compromisso renal recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos (incluindo os níveis de potássio), creatinina e ácido úrico. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico de Imprida HCT em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ($\text{TFG} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Imprida HCT em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de rim solitário.

Transplante renal

Até à data não existem dados de segurança sobre a utilização de Imprida HCT em doentes submetidos a um transplante renal recente.

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da biliar, enquanto que a amlodipina é amplamente metabolizada pelo fígado. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é 80 mg de valsartan e portanto, Imprida HCT não é adequado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina podem ser esperadas alterações na função renal em indivíduos susceptíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan.

Num estudo de longa duração com amlodipina, controlado com placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA (New York Heart Association Classification), a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo.

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo com a dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis com estas populações de doentes são limitados.

Estenose valvular aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Gravidez

Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afectado pela patologia primária. Assim, Imprida HCT não é recomendado nesta população.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes hipoglicémicos orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Imprida HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática. A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Imprida HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Imprida HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a uma semana após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente.

O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. As reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Idosos (mais de 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção com outros medicamentos com Imprida HCT. Assim, apenas se inclui nesta secção informação sobre interacções com outros medicamentos conhecidas com as substâncias activas individualmente.

No entanto, é importante ter em consideração que o Imprida HCT pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensores.

Utilização concomitante não recomendada

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Valsartan e HCT	Lítio	Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e tiazidas tais como a hidroclorotiazida. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio (ver secção 4.4).
Valsartan	Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio	Se um medicamento que afecte os níveis de potássio for considerado necessário em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização frequente dos níveis plasmáticos de potássio.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Amlodipina	<i>Inibidores do CYP3A4</i> (i.e. cetoconazol, itraconazol, ritonavir)	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.
	<i>Indutores do CYP3A4</i> (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [Hipericão])	Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

	<i>Sinvastatina</i>	A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.
	<i>Dantroleno (perfusão)</i>	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes susceptíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.
Valsartan e HCT	<i>Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não selectivos</i>	Os AINE podem atenuar o efeito antihipertensivo dos antagonistas da angiotensina II e da hidroclorotiazida quando administrados em simultâneo. Adicionalmente, a utilização concomitante de Imprida HCT e AINE pode levar a degradação da função renal e aumento do potássio sérico. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como a hidratação adequada do doente.
Valsartan	<i>Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)</i>	Os resultados de um estudo <i>in vitro</i> com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.
HCT	<i>Álcool, barbitúricos ou narcóticos</i>	A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.
	<i>Amantadina</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.
	<i>Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica</i>	A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.
	<i>Fármacos antidiabéticos (ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais)</i> – <i>Metformina</i>	As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético oral. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

<i>Bloqueadores beta e diazóxido</i>	O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.
<i>Ciclosporina</i>	O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.
<i>Fármacos citotóxicos</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.
<i>Glicosidos digitálicos</i>	Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocalemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.
<i>Agentes iodados de contraste</i>	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.
<i>Resinas de troca de iões</i>	A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.
<i>Medicamentos que afectam o nível de potássio sérico</i>	O efeito hipocalémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação amlodipina /valsartan /hidroclorotiazida, é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.
<i>Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio</i>	O efeito hiponatremico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.
<i>Medicamentos que podem induzir torsades de pointes</i>	Devido ao risco de hipocalemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir <i>torsades de pointes</i> , em particular antiarrítmicos Classe Ia e ClasseIII e alguns antipsicóticos.
<i>Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfimpirazona e alopurinol)</i>	Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

<i>Metildopa</i>	Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
<i>Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção dos derivados do curare.
<i>Outros medicamentos antihipertensores</i>	As tiazidas potenciam a acção antihipertensora de outros medicamentos antihipertensores (ex. guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs, antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores directos da renina).
<i>Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)</i>	A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.
<i>Vitamina D e sais de cálcios</i>	A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Sem interacção

Imprida HCT componente individual	Interacções conhecidas com os seguintes fármacos	Efeito da interacção com outros medicamentos
Valsartan	<i>Outras</i> (cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida)	Em monoterapia com valsartan não se verificaram interacções clinicamente significativas com as seguintes substâncias: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Algumas destas substâncias podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Imprida HCT (ver interacções relacionada com HCT).
Amlodipina	<i>Outras</i>	Em estudos de interacção clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Valsartan

A administração de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Imprida HCT em mulheres grávidas. Com base na informação disponível com os componentes, a utilização de Imprida HCT não é recomendada durante o primeiro trimestre e é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Não existe informação relativa à utilização de valsartan e/ou amlodipina durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite. Não se recomenda o uso de Imprida HCT durante a amamentação. Se Imprida HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível. São preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efectuado em ratos, foram detectadas reacções adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas há que ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Imprida HCT abaixo apresentado baseia-se nos ensaios clínicos realizados com Imprida HCT e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida.

Informação sobre Imprida HCT

A segurança de Imprida HCT foi avaliada na sua dose máxima de 10 mg/320 mg/25 mg num ensaio clínico controlado de curta duração (8 semanas) com 2.271 doentes, 582 dos quais receberam valsartan em associação com amlodipina e hidroclorotiazida. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas algumas vezes foi necessário interromper o tratamento. Neste ensaio clínico controlado com activo, os motivos mais comuns que originaram a interrupção da terapêutica com Imprida HCT foram tonturas e hipotensão (0,7%).

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, não foram observadas reacções adversas significativas, novas ou inesperadas com a terapêutica tripla comparativamente com os efeitos conhecidos dos componentes em monoterapia ou em associação dupla.

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, observaram-se alterações nos parâmetros laboratoriais com a associação de Imprida HCT insignificantes e consistentes com o mecanismo de acção farmacológico dos agentes em monoterapia. A presença de valsartan na associação tripla atenuou o efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida.

As seguintes reacções adversas, apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, dizem respeito a Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e amlodipina, valsartan e HCT individualmente.

Muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reacções adversas	Frequência			
		Imprida HCT	Amlodipina	Valsartan	HCT
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, depressão da medula óssea	--	--	--	Muito raros
	Diminuição dos valores de hemoglobina e do hematócrito	--	--	Desconhecidos	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muito raros
	Leucopenia	--	Muito raros	--	Muito raros
	Neutropenia	--	--	Desconhecidos	--
	Trombocitopenia, por vezes com púrpura	--	Muito raros	Desconhecidos	Raros
	Anemia aplástica	--	--	--	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	--	Muito raros	Desconhecidos	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hipercalemia	Pouco frequentes	--	--	Raros
	Hiperglicemia	--	Muito raros	--	Raros
	Hiperlipidemia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Alcalose hipoclorémica	--	--	--	Muito raros
	Hipocalemia	Frequentes	--	--	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Deterioração do estado metabólico do diabético	--	--	--	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	--	--	--	Raros
	Insónia/perturbações do sono	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Alterações de humor	--	Pouco frequentes	--	

Doenças do sistema nervoso	Coordenação anormal	Pouco frequentes	--	--	--
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Tontura postural, tontura de esforço	Pouco frequentes	--	--	--
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Síndrome extra-piramidal	--	Desconhecidos	--	--
	Cefaleias	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Hipertonia	--	Muito raros	--	--
	Letargia	Pouco frequentes	--	--	--
	Parestesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Neuropatia periférica, neuropatia	Pouco frequentes	Muito raros	--	--
	Sonolência	Pouco frequentes	Frequentes	--	--
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Tremor	--	Pouco frequentes	--	--
Afecções oculares	Glaucoma agudo do ângulo fechado	--	--	--	Desconhecidos
	Alterações da visão	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
Afecções do ouvido e do labirinto	Acufenos	--	Pouco frequentes	--	--
	Vertigens	Pouco frequentes	--	Pouco frequentes	--
Cardiopatias	Palpitações	--	Frequentes	--	--
	Taquicardia	Pouco frequentes	--	--	--
	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	--	Muito raros	--	Raros
	Enfarte do miocárdio	--	Muito raros	--	--
Vasculopatias	Rubor	--	Frequentes	--	--
	Hipotensão	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Hipotensão ortostática	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Flebite, tromboflebite	Pouco frequentes	--	--	--
	Vasculite	--	Muito raros	Desconhecidos	--

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes	Muito raros	Pouco frequentes	--
	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dificuldade respiratória, edema pulmonar, pneumonite	--	--	--	Muito raros
	Rinite	--	Pouco frequentes	--	--
	Irritação da garganta	Pouco frequentes	--	--	--
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Mau hálito	Pouco frequentes	--	--	--
	Alterações do trânsito intestinal	--	Pouco frequentes	--	--
	Obstipação	--	--	--	Raros
	Perda de apetite	--	--	--	Frequentes
	Diarreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Boca seca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dispepsia	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Gastrite	--	Muito raros	--	--
	Hiperplasia gengival	--	Muito raros	--	--
	Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	--	Frequentes
	Pancreatite	--	Muito raros	--	Muito raros
	Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
Afecções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas, incluindo aumento da bilirrubina sérica	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Hepatite	--	Muito raros	--	--
	Colestase intrahepática, icterícia	--	Muito raros	--	Raros

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	--	Pouco frequentes	--	
	Angioedema	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo	--	--	--	Muito raros
	Eritema multiforme	--	Muito raros	--	Desconhecidos
	Exantema	--	Pouco frequentes	--	--
	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Reacção de fotosensibilidade*	--	--	--	Raros
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Púrpura	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Erupção cutânea	--	Pouco frequentes	Desconhecidos	Frequentes
	Descoloração da pele	--	Pouco frequentes	--	--
	Urticária e outras formas de erupção cutânea	--	Muito raros	--	Frequentes
	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica	--	--	--	Muito raros
	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	--	Pouco frequentes	--
Dor nas costas		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
Edema das articulações		Pouco frequentes	--	--	--
Espasmos musculares		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
Fraqueza muscular		Pouco frequentes	--	--	--
Mialgia		Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
Dor nas extremidades		Pouco frequentes	--	--	--

Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina sérica	Pouco frequentes	--	Desconhecidos	--
	Perturbações da micção		Pouco frequentes		
	Noctúria	--	Pouco frequentes	--	--
	Polaquiúria	Frequentes	Pouco frequentes		
	Disfunção renal	--	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência renal aguda	Pouco frequentes	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência e compromisso renal	--	--	Desconhecidos	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
	Ginecomastia		Pouco frequentes	--	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Abasia, alterações na forma de andar	Pouco frequentes	--	--	--
	Astenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Desconforto, mal-estar	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	--
	Dor no peito não cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema	Frequentes	Frequentes	--	--
	Dor	--	Pouco frequentes	--	--
	Pirexia	--	--	--	Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos lípidos		--		Muito frequentes
	Aumento da ureia plasmática	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do ácido úrico	Pouco frequentes	--	--	
	Glicosúria				Raros
	Redução do potássio sérico	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do potássio sérico	--	--	Desconhecidos	--
	Aumento de peso	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Perda de peso	--	Pouco frequentes	--	--

* Ver secção 4.4 Fotosensibilidade

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Imprida HCT. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal com amlodipina.

Tratamento

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Imprida HCT requer suporte cardiovascular activo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volemia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contra-indicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Amlodipina

Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão activado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina. A amlodipina não pode ser eliminada por hemodiálise.

Valsartan

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada a depleção electrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia provocadas por diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e ou arritmia acentuada associada ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos anti-arrítmicos.

Não foi determinada a extensão da eliminação da hidroclorotiazida através da hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas da angiotensina II (valsartan), associações com derivados da di-hidropiridina (amlodipina) e diuréticos tiazícos (hidroclorotiazida), código ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida.

Imprida HCT associa três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de acção complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II e a hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Imprida HCT foi estudado num ensaio em dupla ocultação, controlado com activo em doentes hipertensos. Um total de 2.271 doentes com hipertensão moderada a grave (valores basais médios de pressão arterial sistólica/diastólica de 170/107 mmHg) foram tratados com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazida 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, ou hidroclorotiazida/amlodipina 25 mg/10 mg. No início do estudo os doentes receberam doses baixas dos seus tratamentos e foram titulados até ao tratamento completo até à semana 2.

Na semana 8, as reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica foram 39,7/24,7 mmHg com Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg com valsartan/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg com amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida. A terapêutica com a associação tripla foi estatisticamente superior a cada um dos tratamentos com as três associações duplas na redução da pressão arterial diastólica e sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica/diastólica com Imprida HCT foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartan/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg maiores que com amlodipina/valsartan e 8,2/5,3 mmHg maiores que com amlodipina/hidroclorotiazida. O efeito completo na redução da pressão arterial foi atingido 2 semanas após estar na dose máxima de Imprida HCT. Uma proporção estatisticamente superior de doentes atingiu o controlo da pressão arterial (<140/90 mmHg) com Imprida HCT (71%) comparativamente com cada uma das três terapêuticas com associação dupla (45-54%) ($p < 0,0001$).

Num subgrupo de 283 doentes para monitorização da pressão arterial em ambulatório, foram observadas reduções clínica e estatisticamente superiores na pressão arterial sistólica e diastólica durante 24-horas com a associação tripla comparativamente com valsartan/hidroclorotiazida, valsartan/amlodipina e hidroclorotiazida/amlodipina.

Amlodipina

O componente amlodipina de Imprida HCT inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da acção anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante directo no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extra-celulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e aumentos da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efectivo, sem alteração na fracção de filtração ou proteinúria.

Valsartan

O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II específico, potente e oralmente activo. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, que é responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II.

A administração de valsartan a doentes com hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de cloreto de sódio (NaCl) no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na^+Cl^- , talvez competindo para o local de ligação do Cl^- , afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética, com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Imprida HCT em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão essencial. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina, o valsartan e a hidroclorotiazida exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Após administração oral de Imprida HCT a adultos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida é atingido em 6-8 horas, 3 horas, e 2 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção da amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida em Imprida HCT são as mesmas verificadas após administração dos produtos individualmente.

Amlodipina

Absorção: Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação se encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inactivos.

Excreção: A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semi-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias. Na urina são excretados dez por cento da amlodipina original e 60% de metabolitos da amlodipina.

Valsartan

Absorção: Após a administração oral de valsartan isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan são alcançadas em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (como determinado pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) em cerca de 50%, embora aproximadamente a partir das 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartan sejam semelhantes nos grupos pós-prandial e em jejum. Esta redução da AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição do valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, o que indica que o valsartan não se distribui extensivamente nos tecidos. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação: O valsartan não é transformado numa elevada extensão já que apenas 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação: O valsartan é excretado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente como composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração plasmática do valsartan é cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida do valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção: a absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição: O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação: A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado.

Excreção: A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

Populações especiais

Doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos)

Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)

O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes jovens e idosos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, provocando aumentos na área sob a curva (AUC) e semi-vida de eliminação. A AUC sistémica média do valsartan é 70% mais elevada nos idosos do que nos jovens, pelo que é necessária precaução quando se aumenta a dose.

A exposição sistémica ao valsartan é ligeiramente aumentada em idosos comparativamente com jovens, mas este facto não revelou ser clinicamente significativo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Dado que os três componentes são igualmente bem tolerados por doentes jovens e idosos, recomendam-se as doses normais (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal. Tal como esperado para um composto em que a depuração renal contribui para apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao valsartan.

Os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada podem portanto tomar a dose inicial usual (ver secções 4.2 e 4.4).

Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático apresentam uma reduzida depuração da amlodipina, com o consequente aumento de aproximadamente 40-60% na AUC. Em média, em doentes com doença hepática crónica ligeira a moderada, a exposição ao valsartan (determinada pelos valores da AUC) é o dobro da observada em voluntários saudáveis (emparelhados por idade, sexo e peso). Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Numa série de estudos de segurança pré-clínicos realizados em várias espécies animais com amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Imprida HCT), não houve evidência de toxicidade sistémica ou dos órgãos-alvo que afectasse de forma adversa o desenvolvimento de Imprida HCT para utilização clínica no ser humano.

Foram efectuados ensaios de segurança pré-clínicos em ratos com duração até 13 semanas com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida. A associação provocou uma esperada redução na quantidade de glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, e reticulócitos), aumento da ureia sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do potássio sérico, hiperplasia justaglomerular (JG) no rim e erosão focal glandular no estômago em ratos. Todas estas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4-semanas e foram considerados efeitos farmacológicos exacerbados.

Não foram efectuados testes de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a associação amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida uma vez que não existem indícios de qualquer interacção entre estas substâncias, há muito tempo no mercado. No entanto foram efectuados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com, amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida individualmente com resultados negativos.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Crospovidona

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 4000

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.

Apresentações: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 20 embalagens, cada uma com 14 comprimidos.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária para uso hospitalar:

Apresentações: 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película

Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 4 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/013-024

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15.10.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos biconvexos, amarelos, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VEL” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida (HCT) utilizados quer através das três formulações em monoterapia quer através de uma formulação com associação dupla e uma formulação com um único componente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Imprida HCT é de um comprimido por dia, tomado de preferência de manhã.

Antes de mudar para Imprida HCT os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas dos componentes tomados ao mesmo tempo. A dose de Imprida HCT deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

A dose máxima recomendada de Imprida HCT é 10 mg/320 mg/25 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Imprida HCT é contra-indicado em doentes com anúria (ver secção 4.3) e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan e portanto Imprida HCT não é adequado a este grupo de doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

A experiência com a utilização de Imprida HCT é limitada, particularmente com a dose máxima, em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária. Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Imprida HCT na população pediátrica (doentes com idade inferior a 18 anos) para a indicação de hipertensão essencial.

Modo de administração

Imprida HCT pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com um pouco de água, à mesma hora do dia, de preferência de manhã.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas, a outros derivados de sulfonamida, a derivados de dihidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático ligeiro a grave, cirrose biliar ou colestase.
- Compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), anúria e doentes a fazer diálise.
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Observou-se hipotensão acentuada, incluindo hipotensão ortostática, em 1,7% dos doentes tratados com a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) comparativamente com 1,8% dos doentes tratados com valsartan/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), 0,4% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg), e 0,2% dos doentes tratados com hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg) num ensaio controlado em doentes com hipertensão não complicada moderada a grave.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Imprida HCT. Imprida HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

Se ocorrer hipotensão excessiva com Imprida HCT, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma vez estabilizada a pressão arterial o tratamento pode ser continuado.

Alterações dos electrólitos séricos

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

No ensaio controlado com Imprida HCT, os efeitos antagónicos de valsartan 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg sobre o potássio sérico quase se neutralizaram em muitos doentes. Noutros doentes, um dos efeitos pode ser dominante. Recomenda-se a monitorização periódica com intervalos regulares dos electrólitos séricos para detectar eventuais desequilíbrios electrolíticos.

Deve ser efectuada determinação periódica dos electrólitos séricos e do potássio em particular em intervalos apropriados para detecção de possíveis desequilíbrios electrólitos, especialmente em doentes com outros factores de risco tais como diminuição da função renal, terapêutica com outros medicamentos ou história de desequilíbrios electrolíticos.

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

O tratamento com Imprida HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Imprida HCT deve ser descontinuado até correcção estável do equilíbrio de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Imprida HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

Compromisso renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Imprida HCT é utilizado em doentes com compromisso renal recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos (incluindo os níveis de potássio), creatinina e ácido úrico. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico da posologia de Imprida HCT em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ($\text{TFG} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Imprida HCT em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de rim solitário.

Transplante renal

Até à data não existem dados de segurança sobre a utilização de Imprida HCT em doentes submetidos a um transplante renal recente.

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da biliar, enquanto que a amlodipina é amplamente metabolizada pelo fígado. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é 80 mg de valsartan e portanto, Imprida HCT não é adequado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina podem ser esperadas alterações na função renal em indivíduos susceptíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan.

Num estudo de longa duração com amlodipina, controlado com placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA (New York Heart Association Classification), a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo.

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo com a dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis com estas populações de doentes são limitados.

Estenose valvular aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Gravidez

Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afectado pela patologia primária. Assim, Imprida HCT não é recomendado nesta população.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes hipoglicémicos orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Imprida HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática. A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Imprida HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Imprida HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a uma semana após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente.

O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. As reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Idosos (mais de 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção com outros medicamentos com Imprida HCT. Assim, apenas se inclui nesta secção informação sobre interacções com outros medicamentos conhecidas com as substâncias activas individualmente.

No entanto, é importante ter em consideração que o Imprida HCT pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensores.

Utilização concomitante não recomendada

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Valsartan e HCT	Lítio	Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e tiazidas tais como a hidroclorotiazida. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio (ver secção 4.4).
Valsartan	Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio	Se um medicamento que afecte os níveis de potássio for considerado necessário em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização frequente dos níveis plasmáticos de potássio.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Amlodipina	<i>Inibidores do CYP3A4</i> (i.e. cetozazol, itraconazol, ritonavir)	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.
	<i>Indutores do CYP3A4</i> (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [Hipericão])	Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

	<i>Sinvastatina</i>	A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.
	<i>Dantroleno (perfusão)</i>	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes susceptíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.
Valsartan e HCT	<i>Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não selectivos</i>	Os AINE podem atenuar o efeito antihipertensivo dos antagonistas da angiotensina II e da hidroclorotiazida quando administrados em simultâneo. Adicionalmente, a utilização concomitante de Imprida HCT e AINE pode levar a degradação da função renal e aumento do potássio sérico. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como a hidratação adequada do doente.
Valsartan	<i>Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)</i>	Os resultados de um estudo <i>in vitro</i> com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.
HCT	<i>Álcool, barbitúricos ou narcóticos</i>	A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.
	<i>Amantadina</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.
	<i>Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica</i>	A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.
	<i>Fármacos antidiabéticos (ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais)</i> – <i>Metformina</i>	As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético oral. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

<i>Bloqueadores beta e diazóxido</i>	O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.
<i>Ciclosporina</i>	O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.
<i>Fármacos citotóxicos</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.
<i>Glicosidos digitálicos</i>	Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocalémia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.
<i>Agentes iodados de contraste</i>	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.
<i>Resinas de troca de iões</i>	A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.
<i>Medicamentos que afectam o nível de potássio sérico</i>	O efeito hipocalémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação amlodipina /valsartan /hidroclorotiazida, é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.
<i>Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio</i>	O efeito hiponatremico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.
<i>Medicamentos que podem induzir torsades de pointes</i>	Devido ao risco de hipocalémia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir <i>torsades de pointes</i> , em particular antiarrítmicos Classe Ia e ClasseIII e alguns antipsicóticos.
<i>Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfimpirazona e alopurinol)</i>	Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

<i>Metildopa</i>	Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
<i>Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção dos derivados do curare.
<i>Outros medicamentos antihipertensores</i>	As tiazidas potenciam a acção antihipertensora de outros medicamentos antihipertensores (ex. guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs, antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores directos da renina.
<i>Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)</i>	A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.
<i>Vitamina D e sais de cálcios</i>	A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Sem interacção

Imprida HCT componente individual	Interacções conhecidas com os seguintes fármacos	Efeito da interacção com outros medicamentos
Valsartan	<i>Outras</i> (cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida)	Em monoterapia com valsartan não se verificaram interacções clinicamente significativas com as seguintes substâncias: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Algumas destas substâncias podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Imprida HCT (ver interacções relacionada com HCT).
Amlodipina	<i>Outras</i>	Em estudos de interacção clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Valsartan

A administração de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Imprida HCT em mulheres grávidas. Com base na informação disponível com os componentes, a utilização de Imprida HCT não é recomendada durante o primeiro trimestre e é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Não existe informação relativa à utilização de valsartan e/ou amlodipina durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite. Não se recomenda o uso de Imprida HCT durante a amamentação. Se Imprida HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível. São preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efectuado em ratos, foram detectadas reacções adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas há que ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Imprida HCT abaixo apresentado baseia-se nos ensaios clínicos realizados com Imprida HCT e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida.

Informação sobre Imprida HCT

A segurança de Imprida HCT foi avaliada na sua dose máxima de 10 mg/320 mg/25 mg num ensaio clínico controlado de curta duração (8 semanas) com 2.271 doentes, 582 dos quais receberam valsartan em associação com amlodipina e hidroclorotiazida. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas algumas vezes foi necessário interromper o tratamento. Neste ensaio clínico controlado com activo, os motivos mais comuns que originaram a interrupção da terapêutica com Imprida HCT foram tonturas e hipotensão (0,7%).

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, não foram observadas reacções adversas significativas, novas ou inesperadas com a terapêutica tripla comparativamente com os efeitos conhecidos dos componentes em monoterapia ou em associação dupla.

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, observaram-se alterações nos parâmetros laboratoriais com a associação de Imprida HCT insignificantes e consistentes com o mecanismo de acção farmacológico dos agentes em monoterapia. A presença de valsartan na associação tripla atenuou o efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida.

As seguintes reacções adversas, apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, dizem respeito a Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e amlodipina, valsartan e HCT individualmente.

Muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reacções adversas	Frequência			
		Imprida HCT	Amlodipina	Valsartan	HCT
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, depressão da medula óssea	--	--	--	Muito raros
	Diminuição dos valores de hemoglobina e do hematócrito	--	--	Desconhecidos	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muito raros
	Leucopenia	--	Muito raros	--	Muito raros
	Neutropenia	--	--	Desconhecidos	--
	Trombocitopenia, por vezes com púrpura	--	Muito raros	Desconhecidos	Raros
	Anemia aplástica	--	--	--	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	--	Muito raros	Desconhecidos	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hipercalemia	Pouco frequentes	--	--	Raros
	Hiperglicemia	--	Muito raros	--	Raros
	Hiperlipidemia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Alcalose hipoclorémica	--	--	--	Muito raros
	Hipocalemia	Frequentes	--	--	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Deterioração do estado metabólico do diabético	--	--	--	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	--	--	--	Raros
	Insónia/perturbações do sono	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Alterações de humor	--	Pouco frequentes	--	

Doenças do sistema nervoso	Coordenação anormal	Pouco frequentes	--	--	--
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Tontura postural, tontura de esforço	Pouco frequentes	--	--	--
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Síndrome extra-piramidal	--	Desconhecidos	--	--
	Cefaleias	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Hipertonia	--	Muito raros	--	--
	Letargia	Pouco frequentes	--	--	--
	Parestesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Neuropatia periférica, neuropatia	Pouco frequentes	Muito raros	--	--
	Sonolência	Pouco frequentes	Frequentes	--	--
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
Tremor	--	Pouco frequentes	--	--	
Afecções oculares	Glaucoma agudo do ângulo fechado	--	--	--	Desconhecidos
	Alterações da visão	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
Afecções do ouvido e do labirinto	Acufenos	--	Pouco frequentes	--	--
	Vertigens	Pouco frequentes	--	Pouco frequentes	--
Cardiopatias	Palpitações	--	Frequentes	--	--
	Taquicardia	Pouco frequentes	--	--	--
	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	--	Muito raros	--	Raros
	Enfarte do miocárdio	--	Muito raros	--	--
Vasculopatias	Rubor	--	Frequentes	--	--
	Hipotensão	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Hipotensão ortostática	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Flebite, tromboflebite	Pouco frequentes	--	--	--
	Vasculite	--	Muito raros	Desconhecidos	--

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes	Muito raros	Pouco frequentes	--
	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dificuldade respiratória, edema pulmonar, pneumonite	--	--	--	Muito raros
	Rinite	--	Pouco frequentes	--	--
	Irritação da garganta	Pouco frequentes	--	--	--
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Mau hálito	Pouco frequentes	--	--	--
	Alterações do trânsito intestinal	--	Pouco frequentes	--	--
	Obstipação	--	--	--	Raros
	Perda de apetite	--	--	--	Frequentes
	Diarreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Boca seca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dispepsia	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Gastrite	--	Muito raros	--	--
	Hiperplasia gengival	--	Muito raros	--	--
	Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	--	Frequentes
	Pancreatite	--	Muito raros	--	Muito raros
	Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
Afecções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas, incluindo aumento da bilirrubina sérica	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Hepatite	--	Muito raros	--	--
	Colestase intrahepática, icterícia	--	Muito raros	--	Raros

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	--	Pouco frequentes	--	
	Angioedema	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo	--	--	--	Muito raros
	Eritema multiforme	--	Muito raros	--	Desconhecidos
	Exantema	--	Pouco frequentes	--	--
	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Reacção de fotosensibilidade*	--	--	--	Raros
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Púrpura	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Erupção cutânea	--	Pouco frequentes	Desconhecidos	Frequentes
	Descoloração da pele	--	Pouco frequentes	--	--
	Urticária e outras formas de erupção cutânea	--	Muito raros	--	Frequentes
	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica	--	--	--	Muito raros
	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	--	Pouco frequentes	--
Dor nas costas		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
Edema das articulações		Pouco frequentes	--	--	--
Espasmos musculares		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
Fraqueza muscular		Pouco frequentes	--	--	--
Mialgia		Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
Dor nas extremidades		Pouco frequentes	--	--	--

Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina sérica	Pouco frequentes	--	Desconhecidos	--
	Perturbações da micção		Pouco frequentes		
	Noctúria	--	Pouco frequentes	--	--
	Polaquiúria	Frequentes	Pouco frequentes		
	Disfunção renal	--	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência renal aguda	Pouco frequentes	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência e compromisso renal	--	--	Desconhecidos	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
	Ginecomastia		Pouco frequentes	--	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Abasia, alterações na forma de andar	Pouco frequentes	--	--	--
	Astenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Desconforto, mal-estar	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	--
	Dor no peito não cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema	Frequentes	Frequentes	--	--
	Dor	--	Pouco frequentes	--	--
	Pirexia	--	--	--	Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos lípidos		--		Muito frequentes
	Aumento da ureia plasmática	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do ácido úrico	Pouco frequentes	--	--	
	Glicosúria				Raros
	Redução do potássio sérico	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do potássio sérico	--	--	Desconhecidos	--
	Aumento de peso	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Perda de peso	--	Pouco frequentes	--	--

* Ver secção 4.4 Fotosensibilidade

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Imprida HCT. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal com amlodipina.

Tratamento

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Imprida HCT requer suporte cardiovascular activo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volemia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contra-indicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Amlodipina

Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão activado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina. A amlodipina não pode ser eliminada por hemodiálise.

Valsartan

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada a depleção electrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia provocadas por diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e ou arritmia acentuada associada ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos anti-arrítmicos.

Não foi determinada a extensão da eliminação da hidroclorotiazida através da hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas da angiotensina II (valsartan), associações com derivados da di-hidropiridina (amlodipina) e diuréticos tiazícos (hidroclorotiazida), código ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida.

Imprida HCT associa três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de acção complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II e a hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Imprida HCT foi estudado num ensaio em dupla ocultação, controlado com activo em doentes hipertensos. Um total de 2.271 doentes com hipertensão moderada a grave (valores basais médios de pressão arterial sistólica/diastólica de 170/107 mmHg) foram tratados com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazida 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, ou hidroclorotiazida/amlodipina 25 mg/10 mg. No início do estudo os doentes receberam doses baixas dos seus tratamentos e foram titulados até ao tratamento completo até à semana 2.

Na semana 8, as reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica foram 39,7/24,7 mmHg com Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg com valsartan/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg com amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida. A terapêutica com a associação tripla foi estatisticamente superior a cada um dos tratamentos com as três associações duplas na redução da pressão arterial diastólica e sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica/diastólica com Imprida HCT foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartan/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg maiores que com amlodipina/valsartan e 8,2/5,3 mmHg maiores que com amlodipina/hidroclorotiazida. O efeito completo na redução da pressão arterial foi atingido 2 semanas após estar na dose máxima de Imprida HCT. Uma proporção estatisticamente superior de doentes atingiu o controlo da pressão arterial (<140/90 mmHg) com Imprida HCT (71%) comparativamente com cada uma das três terapêuticas com associação dupla (45-54%) ($p < 0,0001$).

Num subgrupo de 283 doentes para monitorização da pressão arterial em ambulatório, foram observadas reduções clínica e estatisticamente superiores na pressão arterial sistólica e diastólica durante 24-horas com a associação tripla comparativamente com valsartan/hidroclorotiazida, valsartan/amlodipina e hidroclorotiazida/amlodipina.

Amlodipina

O componente amlodipina de Imprida HCT inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da acção anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante directo no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extra-celulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e aumentos da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efectivo, sem alteração na fracção de filtração ou proteinúria.

Valsartan

O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II específico, potente e oralmente activo. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, que é responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II.

A administração de valsartan a doentes com hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de cloreto de sódio (NaCl) no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na^+Cl^- , talvez competindo para o local de ligação do Cl^- , afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética, com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Imprida HCT em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão essencial. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina, o valsartan e a hidroclorotiazida exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Após administração oral de Imprida HCT a adultos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida é atingido em 6-8 horas, 3 horas, e 2 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção da amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida em Imprida HCT são as mesmas verificadas após administração dos produtos individualmente.

Amlodipina

Absorção: Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação se encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inactivos.

Excreção: A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semi-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias. Na urina são excretados dez por cento da amlodipina original e 60% de metabolitos da amlodipina.

Valsartan

Absorção: Após a administração oral de valsartan isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan são alcançadas em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (como determinado pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) em cerca de 50%, embora aproximadamente a partir das 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartan sejam semelhantes nos grupos pós-prandial e em jejum. Esta redução da AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição do valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, o que indica que o valsartan não se distribui extensivamente nos tecidos. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação: O valsartan não é transformado numa elevada extensão já que apenas 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação: O valsartan é excretado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente como composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração plasmática do valsartan é cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida do valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção: a absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição: O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação: A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado.

Excreção: A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

Populações especiais

Doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos)

Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)

O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes jovens e idosos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, provocando aumentos na área sob a curva (AUC) e semi-vida de eliminação. A AUC sistémica média do valsartan é 70% mais elevada nos idosos do que nos jovens, pelo que é necessária precaução quando se aumenta a dose.

A exposição sistémica ao valsartan é ligeiramente aumentada em idosos comparativamente com jovens, mas este facto não revelou ser clinicamente significativo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Dado que os três componentes são igualmente bem tolerados por doentes jovens e idosos, recomendam-se as doses normais (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal. Tal como esperado para um composto em que a depuração renal contribui para apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao valsartan.

Os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada podem portanto tomar a dose inicial usual (ver secções 4.2 e 4.4).

Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático apresentam uma reduzida depuração da amlodipina, com o conseqüente aumento de aproximadamente 40-60% na AUC. Em média, em doentes com doença hepática crónica ligeira a moderada, a exposição ao valsartan (determinada pelos valores da AUC) é o dobro da observada em voluntários saudáveis (emparelhados por idade, sexo e peso). Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Numa série de estudos de segurança pré-clínicos realizados em várias espécies animais com amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Imprida HCT), não houve evidência de toxicidade sistémica ou dos órgãos-alvo que afectasse de forma adversa o desenvolvimento de Imprida HCT para utilização clínica no ser humano.

Foram efectuados ensaios de segurança pré-clínicos em ratos com duração até 13 semanas com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida. A associação provocou uma esperada redução na quantidade de glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, e reticulócitos), aumento da ureia sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do potássio sérico, hiperplasia justaglomerular (JG) no rim e erosão focal glandular no estômago em ratos. Todas estas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4-semanas e foram considerados efeitos farmacológicos exacerbados.

Não foram efectuados testes de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a associação amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida uma vez que não existem indícios de qualquer interacção entre estas substâncias, há muito tempo no mercado. No entanto foram efectuados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com, amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida individualmente com resultados negativos.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócitos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Crospovidona
Sílica, coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol 4000
Talco
Dióxido de titânio(E171)
Óxido de ferro amarelo(E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.
Apresentações: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.
Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 20 embalagens, cada uma com 14 comprimidos.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária para uso hospitalar:
Apresentações: 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película
Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 4 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/025-036

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15.10.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos biconvexos, amarelo-torrado, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VHL” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida (HCT) utilizados quer através das três formulações em monoterapia quer através de uma formulação com associação dupla e uma formulação com um único componente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Imprida HCT é de um comprimido por dia, tomado de preferência de manhã.

Antes de mudar para Imprida HCT os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas dos componentes tomados ao mesmo tempo. A dose de Imprida HCT deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

A dose máxima recomendada de Imprida HCT é 10 mg/320 mg/25 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Imprida HCT é contra-indicado em doentes com anúria (ver secção 4.3) e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan e portanto Imprida HCT não é adequado a este grupo de doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

A experiência com a utilização de Imprida HCT é limitada, particularmente com a dose máxima, em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária. Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Imprida HCT na população pediátrica (doentes com idade inferior a 18 anos) para a indicação de hipertensão essencial.

Modo de administração

Imprida HCT pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com um pouco de água, à mesma hora do dia, de preferência de manhã.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas, a outros derivados de sulfonamida, a derivados de dihidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático ligeiro a grave, cirrose biliar ou colestase.
- Compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), anúria e doentes a fazer diálise.
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Observou-se hipotensão acentuada, incluindo hipotensão ortostática, em 1,7% dos doentes tratados com a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) comparativamente com 1,8% dos doentes tratados com valsartan/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), 0,4% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg), e 0,2% dos doentes tratados com hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg) num ensaio controlado em doentes com hipertensão não complicada moderada a grave.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Imprida HCT. Imprida HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

Se ocorrer hipotensão excessiva com Imprida HCT, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma vez estabilizada a pressão arterial o tratamento pode ser continuado.

Alterações dos electrólitos séricos

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

No ensaio controlado com Imprida HCT, os efeitos antagónicos de valsartan 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg sobre o potássio sérico quase se neutralizaram em muitos doentes. Noutros doentes, um dos efeitos pode ser dominante. Recomenda-se a monitorização periódica com intervalos regulares dos electrólitos séricos para detectar eventuais desequilíbrios electrolíticos.

Deve ser efectuada determinação periódica dos electrólitos séricos e do potássio em particular em intervalos apropriados para detecção de possíveis desequilíbrios electrólitos, especialmente em doentes com outros factores de risco tais como diminuição da função renal, terapêutica com outros medicamentos ou história de desequilíbrios electrolíticos.

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

O tratamento com Imprida HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Imprida HCT deve ser descontinuado até correcção estável do equilíbrio de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Imprida HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

Compromisso renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Imprida HCT é utilizado em doentes com compromisso renal recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos (incluindo os níveis de potássio), creatinina e ácido úrico. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico de Imprida HCT em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Imprida HCT em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de rim solitário.

Transplante renal

Até à data não existem dados de segurança sobre a utilização de Imprida HCT em doentes submetidos a um transplante renal recente.

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da biliar, enquanto que a amlodipina é amplamente metabolizada pelo fígado. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é 80 mg de valsartan e portanto, Imprida HCT não é adequado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina podem ser esperadas alterações na função renal em indivíduos susceptíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan.

Num estudo de longa duração com amlodipina, controlado com placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA (New York Heart Association Classification), a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo.

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo com a dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis com estas populações de doentes são limitados.

Estenose valvular aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Gravidez

Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afectado pela patologia primária. Assim, Imprida HCT não é recomendado nesta população.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes hipoglicémicos orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Imprida HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática. A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Imprida HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Imprida HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a uma semana após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente.

O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. As reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Idosos (mais de 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção com outros medicamentos com Imprida HCT. Assim, apenas se inclui nesta secção informação sobre interacções com outros medicamentos conhecidas com as substâncias activas individualmente.

No entanto, é importante ter em consideração que o Imprida HCT pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensores.

Utilização concomitante não recomendada

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Valsartan e HCT	Lítio	Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e tiazidas tais como a hidroclorotiazida. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio (ver secção 4.4).
Valsartan	Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio	Se um medicamento que afecte os níveis de potássio for considerado necessário em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização frequente dos níveis plasmáticos de potássio.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Amlodipina	<i>Inibidores do CYP3A4</i> (i.e. cetozazol, itraconazol, ritonavir)	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.
	<i>Indutores do CYP3A4</i> (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [Hipericão])	Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

	<i>Sinvastatina</i>	A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.
	<i>Dantroleno (perfusão)</i>	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes susceptíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.
Valsartan e HCT	<i>Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não selectivos</i>	Os AINE podem atenuar o efeito antihipertensivo dos antagonistas da angiotensina II e da hidroclorotiazida quando administrados em simultâneo. Adicionalmente, a utilização concomitante de Imprida HCT e AINE pode levar a degradação da função renal e aumento do potássio sérico. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como a hidratação adequada do doente.
Valsartan	<i>Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)</i>	Os resultados de um estudo <i>in vitro</i> com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.
HCT	<i>Álcool, barbitúricos ou narcóticos</i>	A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.
	<i>Amantadina</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.
	<i>Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica</i>	A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.
	<i>Fármacos antidiabéticos (ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais)</i> – <i>Metformina</i>	As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético oral. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

<i>Bloqueadores beta e diazóxido</i>	O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.
<i>Ciclosporina</i>	O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.
<i>Fármacos citotóxicos</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressores.
<i>Glicosidos digitálicos</i>	Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocalemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.
<i>Agentes iodados de contraste</i>	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.
<i>Resinas de troca de iões</i>	A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.
<i>Medicamentos que afectam o nível de potássio sérico</i>	O efeito hipocalémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação amlodipina /valsartan /hidroclorotiazida, é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.
<i>Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio</i>	O efeito hiponatremico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.
<i>Medicamentos que podem induzir torsades de pointes</i>	Devido ao risco de hipocalemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir <i>torsades de pointes</i> , em particular antiarrítmicos Classe Ia e ClasseIII e alguns antipsicóticos.
<i>Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfimpirazona e alopurinol)</i>	Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

<i>Metildopa</i>	Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
<i>Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção dos derivados do curare.
<i>Outros medicamentos antihipertensores</i>	As tiazidas potenciam a acção antihipertensora de outros medicamentos antihipertensores (ex. guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs, antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores directos da renina).
<i>Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)</i>	A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.
<i>Vitamina D e sais de cálcios</i>	A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Sem interacção

Imprida HCT componente individual	Interacções conhecidas com os seguintes fármacos	Efeito da interacção com outros medicamentos
Valsartan	<i>Outras</i> (cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida)	Em monoterapia com valsartan não se verificaram interacções clinicamente significativas com as seguintes substâncias: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Algumas destas substâncias podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Imprida HCT (ver interacções relacionada com HCT).
Amlodipina	<i>Outras</i>	Em estudos de interacção clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Valsartan

A administração de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Imprida HCT em mulheres grávidas. Com base na informação disponível com os componentes, a utilização de Imprida HCT não é recomendada durante o primeiro trimestre e é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Não existe informação relativa à utilização de valsartan e/ou amlodipina durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite. Não se recomenda o uso de Imprida HCT durante a amamentação. Se Imprida HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível. São preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efectuado em ratos, foram detectadas reacções adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas há que ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Imprida HCT abaixo apresentado baseia-se nos ensaios clínicos realizados com Imprida HCT e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida.

Informação sobre Imprida HCT

A segurança de Imprida HCT foi avaliada na sua dose máxima de 10 mg/320 mg/25 mg num ensaio clínico controlado de curta duração (8 semanas) com 2.271 doentes, 582 dos quais receberam valsartan em associação com amlodipina e hidroclorotiazida. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas algumas vezes foi necessário interromper o tratamento. Neste ensaio clínico controlado com activo, os motivos mais comuns que originaram a interrupção da terapêutica com Imprida HCT foram tonturas e hipotensão (0,7%).

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, não foram observadas reacções adversas significativas, novas ou inesperadas com a terapêutica tripla comparativamente com os efeitos conhecidos dos componentes em monoterapia ou em associação dupla.

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, observaram-se alterações nos parâmetros laboratoriais com a associação de Imprida HCT insignificantes e consistentes com o mecanismo de acção farmacológico dos agentes em monoterapia. A presença de valsartan na associação tripla atenuou o efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida.

As seguintes reacções adversas, apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, dizem respeito a Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e amlodipina, valsartan e HCT individualmente.

Muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reacções adversas	Frequência			
		Imprida HCT	Amlodipina	Valsartan	HCT
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, depressão da medula óssea	--	--	--	Muito raros
	Diminuição dos valores de hemoglobina e do hematócrito	--	--	Desconhecidos	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muito raros
	Leucopenia	--	Muito raros	--	Muito raros
	Neutropenia	--	--	Desconhecidos	--
	Trombocitopenia, por vezes com púrpura	--	Muito raros	Desconhecidos	Raros
	Anemia aplástica	--	--	--	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	--	Muito raros	Desconhecidos	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hipercalemia	Pouco frequentes	--	--	Raros
	Hiperglicemia	--	Muito raros	--	Raros
	Hiperlipidemia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Alcalose hipoclorémica	--	--	--	Muito raros
	Hipocalemia	Frequentes	--	--	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Deterioração do estado metabólico do diabético	--	--	--	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	--	--	--	Raros
	Insónia/perturbações do sono	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Alterações de humor	--	Pouco frequentes	--	

Doenças do sistema nervoso	Coordenação anormal	Pouco frequentes	--	--	--
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Tontura postural, tontura de esforço	Pouco frequentes	--	--	--
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Síndrome extra-piramidal	--	Desconhecidos	--	--
	Cefaleias	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Hipertonia	--	Muito raros	--	--
	Letargia	Pouco frequentes	--	--	--
	Parestesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Neuropatia periférica, neuropatia	Pouco frequentes	Muito raros	--	--
	Sonolência	Pouco frequentes	Frequentes	--	--
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Tremor	--	Pouco frequentes	--	--
Afecções oculares	Glaucoma agudo do ângulo fechado	--	--	--	Desconhecidos
	Alterações da visão	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
Afecções do ouvido e do labirinto	Acufenos	--	Pouco frequentes	--	--
	Vertigens	Pouco frequentes	--	Pouco frequentes	--
Cardiopatias	Palpitações	--	Frequentes	--	--
	Taquicardia	Pouco frequentes	--	--	--
	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	--	Muito raros	--	Raros
	Enfarte do miocárdio	--	Muito raros	--	--
Vasculopatias	Rubor	--	Frequentes	--	--
	Hipotensão	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Hipotensão ortostática	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Flebite, tromboflebite	Pouco frequentes	--	--	--
	Vasculite	--	Muito raros	Desconhecidos	--

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes	Muito raros	Pouco frequentes	--
	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dificuldade respiratória, edema pulmonar, pneumonite	--	--	--	Muito raros
	Rinite	--	Pouco frequentes	--	--
	Irritação da garganta	Pouco frequentes	--	--	--
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Mau hálito	Pouco frequentes	--	--	--
	Alterações do trânsito intestinal	--	Pouco frequentes	--	--
	Obstipação	--	--	--	Raros
	Perda de apetite	--	--	--	Frequentes
	Diarreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Boca seca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dispepsia	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Gastrite	--	Muito raros	--	--
	Hiperplasia gengival	--	Muito raros	--	--
	Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	--	Frequentes
	Pancreatite	--	Muito raros	--	Muito raros
	Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
Afecções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas, incluindo aumento da bilirrubina sérica	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Hepatite	--	Muito raros	--	--
	Colestase intrahepática, icterícia	--	Muito raros	--	Raros

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	--	Pouco frequentes	--	
	Angioedema	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo	--	--	--	Muito raros
	Eritema multiforme	--	Muito raros	--	Desconhecidos
	Exantema	--	Pouco frequentes	--	--
	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Reacção de fotosensibilidade*	--	--	--	Raros
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Púrpura	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Erupção cutânea	--	Pouco frequentes	Desconhecidos	Frequentes
	Descoloração da pele	--	Pouco frequentes	--	--
	Urticária e outras formas de erupção cutânea	--	Muito raros	--	Frequentes
	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica	--	--	--	Muito raros
	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	--	Pouco frequentes	--
Dor nas costas		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
Edema das articulações		Pouco frequentes	--	--	--
Espasmos musculares		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
Fraqueza muscular		Pouco frequentes	--	--	--
Mialgia		Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
Dor nas extremidades		Pouco frequentes	--	--	--

Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina sérica	Pouco frequentes	--	Desconhecidos	--
	Perturbações da micção		Pouco frequentes		
	Noctúria	--	Pouco frequentes	--	--
	Polaquiúria	Frequentes	Pouco frequentes		
	Disfunção renal	--	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência renal aguda	Pouco frequentes	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência e compromisso renal	--	--	Desconhecidos	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
	Ginecomastia		Pouco frequentes	--	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Abasia, alterações na forma de andar	Pouco frequentes	--	--	--
	Astenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Desconforto, mal-estar	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	--
	Dor no peito não cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema	Frequentes	Frequentes	--	--
	Dor	--	Pouco frequentes	--	--
	Pirexia	--	--	--	Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos lípidos		--		Muito frequentes
	Aumento da ureia plasmática	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do ácido úrico	Pouco frequentes	--	--	
	Glicosúria				Raros
	Redução do potássio sérico	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do potássio sérico	--	--	Desconhecidos	--
	Aumento de peso	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Perda de peso	--	Pouco frequentes	--	--

* Ver secção 4.4 Fotosensibilidade

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Imprida HCT. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal com amlodipina.

Tratamento

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Imprida HCT requer suporte cardiovascular activo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volemia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contra-indicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Amlodipina

Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão activado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina. A amlodipina não pode ser eliminada por hemodiálise.

Valsartan

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada a depleção electrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia provocadas por diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e ou arritmia acentuada associada ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos anti-arrítmicos.

Não foi determinada a extensão da eliminação da hidroclorotiazida através da hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas da angiotensina II (valsartan), associações com derivados da di-hidropiridina (amlodipina) e diuréticos tiazícos (hidroclorotiazida), código ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida.

Imprida HCT associa três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de acção complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II e a hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Imprida HCT foi estudado num ensaio em dupla ocultação, controlado com activo em doentes hipertensos. Um total de 2.271 doentes com hipertensão moderada a grave (valores basais médios de pressão arterial sistólica/diastólica de 170/107 mmHg) foram tratados com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazida 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, ou hidroclorotiazida/amlodipina 25 mg/10 mg. No início do estudo os doentes receberam doses baixas dos seus tratamentos e foram titulados até ao tratamento completo até à semana 2.

Na semana 8, as reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica foram 39,7/24,7 mmHg com Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg com valsartan/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg com amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida. A terapêutica com a associação tripla foi estatisticamente superior a cada um dos tratamentos com as três associações duplas na redução da pressão arterial diastólica e sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica/diastólica com Imprida HCT foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartan/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg maiores que com amlodipina/valsartan e 8,2/5,3 mmHg maiores que com amlodipina/hidroclorotiazida. O efeito completo na redução da pressão arterial foi atingido 2 semanas após estar na dose máxima de Imprida HCT. Uma proporção estatisticamente superior de doentes atingiu o controlo da pressão arterial (<140/90 mmHg) com Imprida HCT (71%) comparativamente com cada uma das três terapêuticas com associação dupla (45-54%) ($p < 0,0001$).

Num subgrupo de 283 doentes para monitorização da pressão arterial em ambulatório, foram observadas reduções clínica e estatisticamente superiores na pressão arterial sistólica e diastólica durante 24-horas com a associação tripla comparativamente com valsartan/hidroclorotiazida, valsartan/amlodipina e hidroclorotiazida/amlodipina.

Amlodipina

O componente amlodipina de Imprida HCT inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da acção anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante directo no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extra-celulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e aumentos da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efectivo, sem alteração na fracção de filtração ou proteinúria.

Valsartan

O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II específico, potente e oralmente activo. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, que é responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II.

A administração de valsartan a doentes com hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de cloreto de sódio (NaCl) no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na^+Cl^- , talvez competindo para o local de ligação do Cl^- , afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética, com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Imprida HCT em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão essencial. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina, o valsartan e a hidroclorotiazida exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Após administração oral de Imprida HCT a adultos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida é atingido em 6-8 horas, 3 horas, e 2 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção da amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida em Imprida HCT são as mesmas verificadas após administração dos produtos individualmente.

Amlodipina

Absorção: Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação se encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inactivos.

Excreção: A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semi-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias. Na urina são excretados dez por cento da amlodipina original e 60% de metabolitos da amlodipina.

Valsartan

Absorção: Após a administração oral de valsartan isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan são alcançadas em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (como determinado pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e as concentrações plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) em cerca de 50%, embora aproximadamente a partir das 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartan sejam semelhantes nos grupos pós-prandial e em jejum. Esta redução da AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição do valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, o que indica que o valsartan não se distribui extensivamente nos tecidos. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação: O valsartan não é transformado numa elevada extensão já que apenas 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação: O valsartan é excretado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente como composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração plasmática do valsartan é cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida do valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção: a absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição: O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação: A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado.

Excreção: A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

Populações especiais

Doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos)

Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)

O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes jovens e idosos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, provocando aumentos na área sob a curva (AUC) e semi-vida de eliminação. A AUC sistémica média do valsartan é 70% mais elevada nos idosos do que nos jovens, pelo que é necessária precaução quando se aumenta a dose.

A exposição sistémica ao valsartan é ligeiramente aumentada em idosos comparativamente com jovens, mas este facto não revelou ser clinicamente significativo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Dado que os três componentes são igualmente bem tolerados por doentes jovens e idosos, recomendam-se as doses normais (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal. Tal como esperado para um composto em que a depuração renal contribui para apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao valsartan.

Os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada podem portanto tomar a dose inicial usual (ver secções 4.2 e 4.4).

Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático apresentam uma reduzida depuração da amlodipina, com o conseqüente aumento de aproximadamente 40-60% na AUC. Em média, em doentes com doença hepática crónica ligeira a moderada, a exposição ao valsartan (determinada pelos valores da AUC) é o dobro da observada em voluntários saudáveis (emparelhados por idade, sexo e peso). Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Numa série de estudos de segurança pré-clínicos realizados em várias espécies animais com amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Imprida HCT), não houve evidência de toxicidade sistémica ou dos órgãos-alvo que afectasse de forma adversa o desenvolvimento de Imprida HCT para utilização clínica no ser humano.

Foram efectuados ensaios de segurança pré-clínicos em ratos com duração até 13 semanas com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida. A associação provocou uma esperada redução na quantidade de glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, e reticulócitos), aumento da ureia sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do potássio sérico, hiperplasia justaglomerular (JG) no rim e erosão focal glandular no estômago em ratos. Todas estas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4-semanas e foram considerados efeitos farmacológicos exacerbados.

Não foram efectuados testes de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a associação amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida uma vez que não existem indícios de qualquer interacção entre estas substâncias, há muito tempo no mercado. No entanto foram efectuados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com, amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida individualmente com resultados negativos.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Crospovidona
Sílica, coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol 4000
Talco
Óxido de ferro amarelo(E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.
Apresentações: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.
Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 20 embalagens, cada uma com 14 comprimidos.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária para uso hospitalar:
Apresentações: 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película
Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 4 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/037-048

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15.10.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos biconvexos amarelo-torrado, ovalóides, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VFL” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida (HCT) utilizados quer através das três formulações em monoterapia quer através de uma formulação com associação dupla e uma formulação com um único componente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Imprida HCT é de um comprimido por dia, tomado de preferência de manhã.

Antes de mudar para Imprida HCT os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas dos componentes tomados ao mesmo tempo. A dose de Imprida HCT deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

A dose máxima recomendada de Imprida HCT é 10 mg/320 mg/25 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Imprida HCT é contra-indicado em doentes com anúria (ver secção 4.3) e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan e portanto Imprida HCT não é adequado a este grupo de doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

A experiência com a utilização de Imprida HCT é limitada, particularmente com a dose máxima, em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária. Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Imprida HCT na população pediátrica (doentes com idade inferior a 18 anos) para a indicação de hipertensão essencial.

Modo de administração

Imprida HCT pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com um pouco de água, à mesma hora do dia, de preferência de manhã.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas, a outros derivados de sulfonamida, a derivados de dihidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático ligeiro a grave, cirrose biliar ou colestase.
- Compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), anúria e doentes a fazer diálise.
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Observou-se hipotensão acentuada, incluindo hipotensão ortostática, em 1,7% dos doentes tratados com a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) comparativamente com 1,8% dos doentes tratados com valsartan/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), 0,4% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg), e 0,2% dos doentes tratados com hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg) num ensaio controlado em doentes com hipertensão não complicada moderada a grave.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Imprida HCT. Imprida HCT deverá ser apenas utilizado após a correcção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

Se ocorrer hipotensão excessiva com Imprida HCT, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma vez estabilizada a pressão arterial o tratamento pode ser continuado.

Alterações dos electrólitos séricos

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

No ensaio controlado com Imprida HCT, os efeitos antagónicos de valsartan 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg sobre o potássio sérico quase se neutralizaram em muitos doentes. Noutros doentes, um dos efeitos pode ser dominante. Recomenda-se a monitorização periódica com intervalos regulares dos electrólitos séricos para detectar eventuais desequilíbrios electrolíticos.

Deve ser efectuada determinação periódica dos electrólitos séricos e do potássio em particular em intervalos apropriados para detecção de possíveis desequilíbrios electrólitos, especialmente em doentes com outros factores de risco tais como diminuição da função renal, terapêutica com outros medicamentos ou história de desequilíbrios electrolíticos.

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

O tratamento com Imprida HCT deve apenas começar após correcção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia co-existente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Imprida HCT deve ser descontinuado até correcção estável do equilíbrio de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correcção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Imprida HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de electrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

Compromisso renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Imprida HCT é utilizado em doentes com compromisso renal recomenda-se monitorização periódica dos electrólitos séricos (incluindo os níveis de potássio), creatinina e ácido úrico. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico de Imprida HCT em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Imprida HCT em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de rim solitário.

Transplante renal

Até à data não existem dados de segurança sobre a utilização de Imprida HCT em doentes submetidos a um transplante renal recente.

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da biliar, enquanto que a amlodipina é amplamente metabolizada pelo fígado. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é 80 mg de valsartan e portanto, Imprida HCT não é adequado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina podem ser esperadas alterações na função renal em indivíduos susceptíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan.

Num estudo de longa duração com amlodipina, controlado com placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-ischémica das classes III e IV da NYHA (New York Heart Association Classification), a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo.

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo com a dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis com estas populações de doentes são limitados.

Estenose valvular aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Gravidez

Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afectado pela patologia primária. Assim, Imprida HCT não é recomendado nesta população.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes hipoglicémicos orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Imprida HCT é contra-indicado em hiperuricemia sintomática. A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes susceptíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correcção de alguma hipercalcemia pré-existente. Imprida HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica com Imprida HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reacção idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a uma semana após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente.

O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os factores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. As reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Idosos (mais de 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção com outros medicamentos com Imprida HCT. Assim, apenas se inclui nesta secção informação sobre interacções com outros medicamentos conhecidas com as substâncias activas individualmente.

No entanto, é importante ter em consideração que o Imprida HCT pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensores.

Utilização concomitante não recomendada

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Valsartan e HCT	Lítio	Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e tiazidas tais como a hidroclorotiazida. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio (ver secção 4.4).
Valsartan	Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio	Se um medicamento que afecte os níveis de potássio for considerado necessário em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização frequente dos níveis plasmáticos de potássio.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Imprida HCT componente individual	Interações conhecidas com os seguintes agentes	Efeito da interação com outros medicamentos
Amlodipina	<i>Inibidores do CYP3A4</i> (i.e. cetozazol, itraconazol, ritonavir)	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.
	<i>Indutores do CYP3A4</i> (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [Hipericão])	Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

	<i>Sinvastatina</i>	A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.
	<i>Dantroleno (perfusão)</i>	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes susceptíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.
Valsartan e HCT	<i>Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não selectivos</i>	Os AINE podem atenuar o efeito antihipertensivo dos antagonistas da angiotensina II e da hidroclorotiazida quando administrados em simultâneo. Adicionalmente, a utilização concomitante de Imprida HCT e AINE pode levar a degradação da função renal e aumento do potássio sérico. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como a hidratação adequada do doente.
Valsartan	<i>Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)</i>	Os resultados de um estudo <i>in vitro</i> com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.
HCT	<i>Álcool, barbitúricos ou narcóticos</i>	A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da actividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação directa) podem potenciar hipotensão ortostática.
	<i>Amantadina</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reacções adversas causadas pela amantadina.
	<i>Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afectem a motilidade gástrica</i>	A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.
	<i>Fármacos antidiabéticos (ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais)</i> – <i>Metformina</i>	As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético oral. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

<i>Bloqueadores beta e diazóxido</i>	O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.
<i>Ciclosporina</i>	O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.
<i>Fármacos citotóxicos</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.
<i>Glicosidos digitálicos</i>	Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocalemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.
<i>Agentes iodados de contraste</i>	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.
<i>Resinas de troca de iões</i>	A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interacção.
<i>Medicamentos que afectam o nível de potássio sérico</i>	O efeito hipocalémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação amlodipina /valsartan /hidroclorotiazida, é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.
<i>Medicamentos que afectam o nível sérico de sódio</i>	O efeito hiponatrémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.
<i>Medicamentos que podem induzir torsades de pointes</i>	Devido ao risco de hipocalemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir <i>torsades de pointes</i> , em particular antiarrítmicos Classe Ia e ClasseIII e alguns antipsicóticos.
<i>Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfimpirazona e alopurinol)</i>	Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

<i>Metildopa</i>	Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
<i>Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)</i>	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção dos derivados do curare.
<i>Outros medicamentos antihipertensores</i>	As tiazidas potenciam a acção antihipertensora de outros medicamentos antihipertensores (ex. guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs, antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores directos da renina).
<i>Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)</i>	A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.
<i>Vitamina D e sais de cálcios</i>	A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Sem interacção

Imprida HCT componente individual	Interacções conhecidas com os seguintes fármacos	Efeito da interacção com outros medicamentos
Valsartan	<i>Outras</i> (cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida)	Em monoterapia com valsartan não se verificaram interacções clinicamente significativas com as seguintes substâncias: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Algumas destas substâncias podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Imprida HCT (ver interacções relacionada com HCT).
Amlodipina	<i>Outras</i>	Em estudos de interacção clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Valsartan

A administração de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Imprida HCT em mulheres grávidas. Com base na informação disponível com os componentes, a utilização de Imprida HCT não é recomendada durante o primeiro trimestre e é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Não existe informação relativa à utilização de valsartan e/ou amlodipina durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite. Não se recomenda o uso de Imprida HCT durante a amamentação. Se Imprida HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível. São preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efectuado em ratos, foram detectadas reacções adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas há que ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Imprida HCT abaixo apresentado baseia-se nos ensaios clínicos realizados com Imprida HCT e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida.

Informação sobre Imprida HCT

A segurança de Imprida HCT foi avaliada na sua dose máxima de 10 mg/320 mg/25 mg num ensaio clínico controlado de curta duração (8 semanas) com 2.271 doentes, 582 dos quais receberam valsartan em associação com amlodipina e hidroclorotiazida. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas algumas vezes foi necessário interromper o tratamento. Neste ensaio clínico controlado com activo, os motivos mais comuns que originaram a interrupção da terapêutica com Imprida HCT foram tonturas e hipotensão (0,7%).

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, não foram observadas reacções adversas significativas, novas ou inesperadas com a terapêutica tripla comparativamente com os efeitos conhecidos dos componentes em monoterapia ou em associação dupla.

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, observaram-se alterações nos parâmetros laboratoriais com a associação de Imprida HCT insignificantes e consistentes com o mecanismo de acção farmacológico dos agentes em monoterapia. A presença de valsartan na associação tripla atenuou o efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida.

As seguintes reacções adversas, apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, dizem respeito a Imprida HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e amlodipina, valsartan e HCT individualmente.

Muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reacções adversas	Frequência			
		Imprida HCT	Amlodipina	Valsartan	HCT
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, depressão da medula óssea	--	--	--	Muito raros
	Diminuição dos valores de hemoglobina e do hematócrito	--	--	Desconhecidos	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muito raros
	Leucopenia	--	Muito raros	--	Muito raros
	Neutropenia	--	--	Desconhecidos	--
	Trombocitopenia, por vezes com púrpura	--	Muito raros	Desconhecidos	Raros
	Anemia aplástica	--	--	--	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	--	Muito raros	Desconhecidos	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hipercalemia	Pouco frequentes	--	--	Raros
	Hiperglicemia	--	Muito raros	--	Raros
	Hiperlipidemia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Alcalose hipoclorémica	--	--	--	Muito raros
	Hipocalemia	Frequentes	--	--	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Deterioração do estado metabólico do diabético	--	--	--	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	--	--	--	Raros
	Insónia/perturbações do sono	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Alterações de humor	--	Pouco frequentes	--	

Doenças do sistema nervoso	Coordenação anormal	Pouco frequentes	--	--	--
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Tontura postural, tontura de esforço	Pouco frequentes	--	--	--
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Síndrome extra-piramidal	--	Desconhecidos	--	--
	Cefaleias	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Hipertonia	--	Muito raros	--	--
	Letargia	Pouco frequentes	--	--	--
	Parestesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Neuropatia periférica, neuropatia	Pouco frequentes	Muito raros	--	--
	Sonolência	Pouco frequentes	Frequentes	--	--
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Tremor	--	Pouco frequentes	--	--
Afecções oculares	Glaucoma agudo do ângulo fechado	--	--	--	Desconhecidos
	Alterações da visão	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
Afecções do ouvido e do labirinto	Acufenos	--	Pouco frequentes	--	--
	Vertigens	Pouco frequentes	--	Pouco frequentes	--
Cardiopatias	Palpitações	--	Frequentes	--	--
	Taquicardia	Pouco frequentes	--	--	--
	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	--	Muito raros	--	Raros
	Enfarte do miocárdio	--	Muito raros	--	--
Vasculopatias	Rubor	--	Frequentes	--	--
	Hipotensão	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Hipotensão ortostática	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Flebite, tromboflebite	Pouco frequentes	--	--	--
	Vasculite	--	Muito raros	Desconhecidos	--

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes	Muito raros	Pouco frequentes	--
	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dificuldade respiratória, edema pulmonar, pneumonite	--	--	--	Muito raros
	Rinite	--	Pouco frequentes	--	--
	Irritação da garganta	Pouco frequentes	--	--	--
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Mau hálito	Pouco frequentes	--	--	--
	Alterações do trânsito intestinal	--	Pouco frequentes	--	--
	Obstipação	--	--	--	Raros
	Perda de apetite	--	--	--	Frequentes
	Diarreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Boca seca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dispepsia	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Gastrite	--	Muito raros	--	--
	Hiperplasia gengival	--	Muito raros	--	--
	Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	--	Frequentes
	Pancreatite	--	Muito raros	--	Muito raros
	Vômitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
Afecções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas, incluindo aumento da bilirrubina sérica	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Hepatite	--	Muito raros	--	--
	Colestase intrahepática, icterícia	--	Muito raros	--	Raros

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	--	Pouco frequentes	--	
	Angioedema	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Reacções do tipo lúpus eritematoso, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo	--	--	--	Muito raros
	Eritema multiforme	--	Muito raros	--	Desconhecidos
	Exantema	--	Pouco frequentes	--	--
	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Reacção de fotosensibilidade*	--	--	--	Raros
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Púrpura	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Erupção cutânea	--	Pouco frequentes	Desconhecidos	Frequentes
	Descoloração da pele	--	Pouco frequentes	--	--
	Urticária e outras formas de erupção cutânea	--	Muito raros	--	Frequentes
	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica	--	--	--	Muito raros
	Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	--	Pouco frequentes	--
Dor nas costas		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
Edema das articulações		Pouco frequentes	--	--	--
Espasmos musculares		Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
Fraqueza muscular		Pouco frequentes	--	--	--
Mialgia		Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
Dor nas extremidades		Pouco frequentes	--	--	--

Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina sérica	Pouco frequentes	--	Desconhecidos	--
	Perturbações da micção		Pouco frequentes		
	Noctúria	--	Pouco frequentes	--	--
	Polaquiúria	Frequentes	Pouco frequentes		
	Disfunção renal	--	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência renal aguda	Pouco frequentes	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência e compromisso renal	--	--	Desconhecidos	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
	Ginecomastia		Pouco frequentes	--	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Abasia, alterações na forma de andar	Pouco frequentes	--	--	--
	Astenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Desconforto, mal-estar	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	--
	Dor no peito não cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema	Frequentes	Frequentes	--	--
	Dor	--	Pouco frequentes	--	--
	Pirexia	--	--	--	Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos lípidos		--		Muito frequentes
	Aumento da ureia plasmática	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do ácido úrico	Pouco frequentes	--	--	
	Glicosúria				Raros
	Redução do potássio sérico	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do potássio sérico	--	--	Desconhecidos	--
	Aumento de peso	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Perda de peso	--	Pouco frequentes	--	--

* Ver secção 4.4 Fotosensibilidade

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Imprida HCT. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal com amlodipina.

Tratamento

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Imprida HCT requer suporte cardiovascular activo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volemia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contra-indicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Amlodipina

Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão activado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina. A amlodipina não pode ser eliminada por hemodiálise.

Valsartan

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada a depleção electrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia provocadas por diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e ou arritmia acentuada associada ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos anti-arrítmicos.

Não foi determinada a extensão da eliminação da hidroclorotiazida através da hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonistas da angiotensina II (valsartan), associações com derivados da di-hidropiridina (amlodipina) e diuréticos tiazícos (hidroclorotiazida), código ATC: C09DX01 valsartan, amlodipina e hidroclorotiazida.

Imprida HCT associa três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de acção complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II e a hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Imprida HCT foi estudado num ensaio em dupla ocultação, controlado com activo em doentes hipertensos. Um total de 2.271 doentes com hipertensão moderada a grave (valores basais médios de pressão arterial sistólica/diastólica de 170/107 mmHg) foram tratados com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazida 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, ou hidroclorotiazida/amlodipina 25 mg/10 mg. No início do estudo os doentes receberam doses baixas dos seus tratamentos e foram titulados até ao tratamento completo até à semana 2.

Na semana 8, as reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica foram 39,7/24,7 mmHg com Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg com valsartan/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg com amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida. A terapêutica com a associação tripla foi estatisticamente superior a cada um dos tratamentos com as três associações duplas na redução da pressão arterial diastólica e sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica/diastólica com Imprida HCT foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartan/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg maiores que com amlodipina/valsartan e 8,2/5,3 mmHg maiores que com amlodipina/hidroclorotiazida. O efeito completo na redução da pressão arterial foi atingido 2 semanas após estar na dose máxima de Imprida HCT. Uma proporção estatisticamente superior de doentes atingiu o controlo da pressão arterial (<140/90 mmHg) com Imprida HCT (71%) comparativamente com cada uma das três terapêuticas com associação dupla (45-54%) ($p < 0,0001$).

Num subgrupo de 283 doentes para monitorização da pressão arterial em ambulatório, foram observadas reduções clínica e estatisticamente superiores na pressão arterial sistólica e diastólica durante 24-horas com a associação tripla comparativamente com valsartan/hidroclorotiazida, valsartan/amlodipina e hidroclorotiazida/amlodipina.

Amlodipina

O componente amlodipina de Imprida HCT inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da acção anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante directo no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extra-celulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e aumentos da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efectivo, sem alteração na fracção de filtração ou proteinúria.

Valsartan

O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II específico, potente e oralmente activo. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, que é responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II.

A administração de valsartan a doentes com hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de cloreto de sódio (NaCl) no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na^+Cl^- , talvez competindo para o local de ligação do Cl^- , afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética, com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Imprida HCT em todos os sub-grupos da população pediátrica na hipertensão essencial. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina, o valsartan e a hidroclorotiazida exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Após administração oral de Imprida HCT a adultos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida é atingido em 6-8 horas, 3 horas, e 2 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção da amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida em Imprida HCT são as mesmas verificadas após administração dos produtos individualmente.

Amlodipina

Absorção: Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação se encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inactivos.

Excreção: A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semi-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias. Na urina são excretados dez por cento da amlodipina original e 60% de metabolitos da amlodipina.

Valsartan

Absorção: Após a administração oral de valsartan isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan são alcançadas em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (como determinado pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) em cerca de 50%, embora aproximadamente a partir das 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartan sejam semelhantes nos grupos pós-prandial e em jejum. Esta redução da AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição: O volume de distribuição do valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, o que indica que o valsartan não se distribui extensivamente nos tecidos. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação: O valsartan não é transformado numa elevada extensão já que apenas 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação: O valsartan é excretado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente como composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração plasmática do valsartan é cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida do valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção: a absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição: O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação: A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado.

Excreção: A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semi-vida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal.

Populações especiais

Doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos)

Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)

O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes jovens e idosos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, provocando aumentos na área sob a curva (AUC) e semi-vida de eliminação. A AUC sistémica média do valsartan é 70% mais elevada nos idosos do que nos jovens, pelo que é necessária precaução quando se aumenta a dose.

A exposição sistémica ao valsartan é ligeiramente aumentada em idosos comparativamente com jovens, mas este facto não revelou ser clinicamente significativo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Dado que os três componentes são igualmente bem tolerados por doentes jovens e idosos, recomendam-se as doses normais (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal. Tal como esperado para um composto em que a depuração renal contribui para apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao valsartan.

Os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada podem portanto tomar a dose inicial usual (ver secções 4.2 e 4.4).

Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático apresentam uma reduzida depuração da amlodipina, com o conseqüente aumento de aproximadamente 40-60% na AUC. Em média, em doentes com doença hepática crónica ligeira a moderada, a exposição ao valsartan (determinada pelos valores da AUC) é o dobro da observada em voluntários saudáveis (emparelhados por idade, sexo e peso). Devido ao componente valsartan, Imprida HCT é contra-indicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Numa série de estudos de segurança pré-clínicos realizados em várias espécies animais com amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Imprida HCT), não houve evidência de toxicidade sistémica ou dos órgãos-alvo que afectasse de forma adversa o desenvolvimento de Imprida HCT para utilização clínica no ser humano.

Foram efectuados ensaios de segurança pré-clínicos em ratos com duração até 13 semanas com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida. A associação provocou uma esperada redução na quantidade de glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, e reticulócitos), aumento da ureia sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do potássio sérico, hiperplasia justaglomerular (JG) no rim e erosão focal glandular no estômago em ratos. Todas estas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4-semanas e foram considerados efeitos farmacológicos exacerbados.

Não foram efectuados testes de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a associação amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida uma vez que não existem indícios de qualquer interacção entre estas substâncias, há muito tempo no mercado. No entanto foram efectuados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade com, amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida individualmente com resultados negativos.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócitos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (ureia plasmática levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses similares as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia que incluiu aumento de ureia e creatinina.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela acção farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Crospovidona

Sílica, coloidal anidra

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 4000

Talco

Óxido de ferro amarelo(E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.

Apresentações: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 20 embalagens, cada uma com 14 comprimidos.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária para uso hospitalar:

Apresentações: 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película

Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 4 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/049-060

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15.10.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 comprimidos revestidos por película
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/001	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/002	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/003	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/004	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/005	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/006	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/007	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/008	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/009	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/010	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg valsartan e 12,5 mg hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 20 caixas, cada uma com 14 comprimidos.
70 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 4 caixas, cada uma contendo 70 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/012	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/011	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
Embalagem múltipla contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/012	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/011	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 comprimidos revestidos por película
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/013	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/014	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/015	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/016	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/017	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/018	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/019	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/020	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/021	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/022	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 20 caixas, cada uma com 14 comprimidos.
70 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 4 caixas, cada uma contendo 70 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/024	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/023	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
Embalagem múltipla contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/024	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/023	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 comprimidos revestidos por película
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/025	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/026	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/027	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/028	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/029	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/030	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/031	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/032	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/033	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/034	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 20 caixas, cada uma com 14 comprimidos.
70 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 4 caixas, cada uma contendo 70 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/036	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/035	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
Embalagem múltipla contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/036	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/035	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 comprimidos revestidos por película
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/037	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/038	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/039	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/040	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/041	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/042	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/043	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/044	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/045	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/046	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 20 caixas, cada uma com 14 comprimidos.
70 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 4 caixas, cada uma contendo 70 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/048	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/047	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
Embalagem múltipla contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/048	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/047	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 comprimidos revestidos por película
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/049	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/050	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/051	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/052	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/053	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/054	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/055	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/570/056	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/057	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/570/058	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 20 caixas, cada uma com 14 comprimidos.
70 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla contendo 4 caixas, cada uma contendo 70 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/060	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/059	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.
Embalagem múltipla contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/570/060	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/570/059	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é Imprida HCT e para que é utilizado
2. Antes de tomar Imprida HCT
3. Como tomar Imprida HCT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Imprida HCT
6. Outras informações

1. O QUE É IMPRIDA HCT E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos de Imprida HCT contêm três substâncias chamadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Todas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- A amlodipina pertence a um grupo de substâncias chamadas “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede o cálcio de se deslocar através das paredes dos vasos sanguíneos, o que impede que os vasos sanguíneos se estreitem.
- O valsartan pertence a um grupo de substâncias chamadas “antagonistas dos receptores da angiotensina-II”. A angiotensina II é produzida pelo organismo e provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. O valsartan funciona bloqueando o efeito da angiotensina II.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de substâncias denominados “diuréticos tiazídicos”. A hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Como consequência destes três mecanismos, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial sofre uma redução.

O Imprida HCT é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada em doentes adultos que já estejam a tomar amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida e que podem beneficiar por tomar um comprimido contendo as três substâncias.

2. ANTES DE TOMAR IMPRIDA HCT

Não tome Imprida HCT

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Imprida HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem **alergia** (hipersensibilidade) a amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecções pulmonares ou urinárias), ou a qualquer outro componente de Imprida HCT (Ver secção 6, “Qual a composição de Imprida HCT”).

Se pensa que pode ser alérgico, não tome Imprida HCT e fale com o seu médico.

- se tem doença de fígado, destruição dos pequenos ductos biliares no fígado (cirrose biliar) originando acumulação de biliar no fígado (colestase).
- se tem problemas **graves** nos rins ou se está a fazer diálise.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento.
- se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento.
- se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, não tome Imprida HCT e consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Imprida HCT

- se tiver níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- se tiver níveis baixos de sódio no sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões).
- se tiver níveis altos de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vômitos, obstipação, dor de estômago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos).
- se estiver a tomar medicamentos ou substâncias que aumentem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina. Pode ser necessário verificar o nível de potássio no sangue com regularidade.
- se sofrer de doença renal, se foi submetido a transplante renal ou se foi informado que sofre de estreitamento da artéria renal.
- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer ou tiver sofrido de insuficiência cardíaca ou doença das artérias coronárias, sobretudo se estiver a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se o seu médico lhe disse que tem um estreitamento das válvulas cardíacas (situação denominada “estenose aórtica ou mitral”) ou que a espessura do seu músculo cardíaco está aumentada de forma invulgar (situação denominada “cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”).
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Imprida HCT não é recomendado.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso sistémico (também chamado “lúpus” ou “SLE”).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se tiver reacções cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver tido reacções alérgicas com outros fármacos para redução da pressão arterial ou com diuréticos, particularmente se tiver alergias ou asma.
- se esteve doente (vômitos ou diarreia).
- Se sentiu tonturas e/ou desmaio durante o tratamento com Imprida HCT, informe o seu médico imediatamente.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a uma semana após ter tomado Imprida HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grávida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

Não é recomendado o uso de Imprida HCT em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Imprida HCT e idosos (mais de 65 anos)

Imprida HCT pode ser utilizado em pessoas com 65 anos de idade e mais, nas mesmas doses dos outros adultos e do mesmo modo como já tomaram as três substâncias denominadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Doentes idosos, particularmente os que estão a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devem verificar a pressão arterial regularmente.

Ao tomar Imprida HCT com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O seu médico pode necessitar de alterar a dose ou tomar outras precauções. Em alguns casos, pode ter de interromper o tratamento com um dos medicamentos. Isto é especialmente importante se estiver a usar um dos medicamentos abaixo descritos:

Não tome com:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão);
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.

Deve ser usado com precaução com:

- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos);
- amantadina (terapêutica anti-parkinsoniana, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus);
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia);
- medicamentos para tratamento de convulsões e medicamentos estabilizadores do humor utilizados no tratamento da epilepsia e na doença bipolar (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue);
- sinvastatina (um medicamento usado para controlar os níveis altos de colesterol);
- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, por exemplo: artrite reumatóide ou dermatite atópica);
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração);
- verapamil, diltiazem (medicamentos do coração);
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos);
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas);
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol;
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue (beta-bloqueadores, diazoxida);
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteróides, laxantes, anfotericina G;
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como adrenalina ou noradrenalina;
- medicamentos usados para o VIH/SIDA (ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazole);

- medicamentos usados para úlceras, úlcera esofágica e inflamação (carbenoxolona);
- medicamentos usados para alívio da dor ou inflamação, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2);
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações);
- nitroglicerina e outros nitratos, ou outras substâncias chamadas “vasodilatadores”;
- outros medicamentos para tratamento da pressão arterial elevada, incluindo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por exemplo para tratar a tuberculose);
- hipericão;
- dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal);
- vitamina D e sais de cálcio.

Fale com o seu médico antes de beber bebidas alcoólicas. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe demasiado e/ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Ao tomar Imprida HCT com alimentos e bebidas

Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. As pessoas a tomar Imprida HCT não devem consumir toranjas ou sumo de toranja. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis no sangue da substância ativa amlodipina, que pode causar um aumento imprevisível no efeito de redução da pressão arterial de Imprida HCT.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve **informar o seu médico** se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Imprida HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Imprida HCT. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Imprida HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tal como com muitos outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, este medicamento pode provocar-lhe tonturas. Se tiver este sintoma, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR IMPRIDA HCT

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos secundários.

A dose habitual de Imprida HCT é de **um comprimido** por dia.

- É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. Não tome Imprida HCT com toranja ou sumo de toranja.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

Se tomar mais Imprida HCT do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Imprida HCT, fale com o seu médico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Imprida HCT

Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se for quase a hora da próxima dose deve simplesmente tomar o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Imprida HCT

Interromper o tratamento com Imprida HCT pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Tome sempre este medicamento, mesmo que se esteja a sentir bem

Os doentes com hipertensão arterial muitas vezes não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Imprida HCT pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000

muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata:

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

Frequentes

- tonturas
- pressão arterial baixa (sensação de desmaio, sensação de cabeça oca, perda súbita de consciência)

Pouco frequentes

- redução significativa do débito urinário (redução da função renal),

Raros

- hemorragias (sangramento) espontâneas
- batimento cardíaco irregular
- distúrbios hepáticos

Muito raros

- reacção alérgica com sintomas como erupção cutânea, comichão
- angioedema: inchaço da face, lábios ou língua, dificuldade em respirar
- dor no peito com sensação de pressão/aperto, que piora ou não desaparece
- fraqueza, nódoas negras, febre e infecções frequentes
- rigidez

Outros possíveis efeitos secundários com Imprida HCT:

Frequentes

- mal-estar no estômago após a refeição
- cansaço
- inchaço
- nível baixo de potássio no sangue
- dor de cabeça
- urinar com frequência

Pouco frequentes

- aumento do ritmo cardíaco
- sensação de andar à roda
- alterações da visão
- mal-estar de estômago
- dor no peito
- aumento da ureia plasmática, creatinina e ácido úrico no sangue
- nível elevado de cálcio, gordura ou sódio no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- mau hálito
- diarreia
- boca seca
- náuseas
- vômitos
- dor abdominal
- aumento de peso
- perda de apetite
- alteração do paladar
- dor nas costas
- inchaço das articulações
- câibras/fraqueza/dor muscular
- dor nas extremidades

- dificuldade em estar de pé ou andar normalmente
- fraqueza
- descoordenação
- tonturas ao estar de pé ou após o exercício
- falta de energia
- distúrbios do sono
- sensação de formigueiro ou dormência
- neuropatia
- sonolência
- perda súbita e temporária da consciência
- pressão arterial baixa ao estar de pé
- impotência
- tosse
- falta de ar
- irritação da garganta
- transpiração aumentada
- comichão
- inchaço, vermelhidão e dor ao longo de uma veia
- vermelhidão da pele
- tremores

Desconhecidos

- alterações nas análises sanguíneas para a função renal, aumento do potássio no sangue, nível baixo de glóbulos vermelhos

Efeitos secundários reportados com amlodipina, valsartan ou hidroclorotiazida isoladamente, mas não observados com Imprida HCT ou observados com mais frequência:

Amlodipina

Frequentes

- palpitações
- dor abdominal
- náuseas
- insónias
- afrontamentos

Pouco frequentes

- sibilos nos ouvidos
- alterações do trânsito intestinal
- dor
- perda de peso
- dor nas articulações
- tremores
- alterações de humor
- alterações urinárias
- necessidade de urinar durante a noite
- aumento do peito no homem
- nariz a pingar
- queda de cabelo
- erupção cutânea
- manchas arroxeadas na pele
- erupção cutânea
- descoloração da pele

Muito raros

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- batimento cardíaco irregular
- ataque cardíaco
- inflamação do estômago ou do pâncreas, gengivas inchadas, alterações nos resultados de análises ao fígado
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- nível elevado de açúcar no sangue
- aumento de rigidez muscular
- reacção cutânea com vermelhidão e descamação, inchaço dos lábios, olhos ou boca
- erupção cutânea com comichão
- inflamação dos vasos sanguíneos

Desconhecidos

- rigidez dos membros e tremores das mãos

Valsartan

Desconhecidos

- alterações do número dos glóbulos vermelhos
- nível baixo de um certo tipo de glóbulos brancos e de plaquetas
- aumento do nível de potássio no sangue
- aumento do nível de creatinina no sangue
- alterações nos resultados de análises ao fígado
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- dor muscular
- redução significativa do débito urinário
- comichão
- erupção cutânea
- inflamação dos vasos sanguíneos

Hidroclorotiazida

Muito frequentes

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da gordura no sangue

Frequentes

- nível elevado de ácido úrico no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de sódio no sangue
- tonturas, desmaio
- diminuição do apetite
- náuseas e vômitos
- erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea
- incapacidade de atingir e manter a erecção

Raros

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- açúcar na urina
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de coloração escura (anemia hemolítica)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol
- manchas arroxeadas na pele
- perturbações nos rins

Muito raros

- febre, dor de garganta ou aftas, infecções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos)
- pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica, descida anormal dos glóbulos vermelhos tanto nos vasos sanguíneos como em qualquer parte do corpo)
- confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica)
- dor intensa na parte superior do estômago (inflamação do pâncreas)
- erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade)
- dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, edema pulmonar, pneumite)
- erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso)
- inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite)
- distúrbios graves da pele provocando erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica)

Desconhecidos

- fraqueza, nódoas negras e infecções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do glaucoma agudo de ângulo fechado)
- falta de ar
- diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal)
- doença grave de pele que provoca erupção cutânea, pele vermelha, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme)
- espasmos musculares
- febre (pirexia)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR IMPRIDA HCT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Imprida HCT após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize Imprida HCT se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Imprida HCT

- As substâncias activas de Imprida HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona; sílica, coloidal anidra; estearato de magnésio; hipromelose, macrogol 4000, talco, dióxido de titânio(E171).

Qual o aspecto de Imprida HCT e conteúdo da embalagem

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são brancos, ovais com “NVR” numa face e “VCL” na outra face.

Imprida HCT está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98 or 280 comprimidos revestidos por película, em embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos, ou 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos), e em embalagens hospitalares contendo 56, 98 ou 280 comprimidos em *blisters* de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é Imprida HCT e para que é utilizado
2. Antes de tomar Imprida HCT
3. Como tomar Imprida HCT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Imprida HCT
6. Outras informações

1. O QUE É IMPRIDA HCT E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos de Imprida HCT contêm três substâncias chamadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Todas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- A amlodipina pertence a um grupo de substâncias chamadas “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede o cálcio de se deslocar através das paredes dos vasos sanguíneos, o que impede que os vasos sanguíneos se estreitem.
- O valsartan pertence a um grupo de substâncias chamadas “antagonistas dos receptores da angiotensina-II”. A angiotensina II é produzida pelo organismo e provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. O valsartan funciona bloqueando o efeito da angiotensina II.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de substâncias denominados “diuréticos tiazídicos”. A hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Como consequência destes três mecanismos, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial sofre uma redução.

O Imprida HCT é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada em doentes adultos que já estejam a tomar amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida e que podem beneficiar por tomar um comprimido contendo as três substâncias.

2. ANTES DE TOMAR IMPRIDA HCT

Não tome Imprida HCT

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Imprida HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem **alergia** (hipersensibilidade) a amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecções pulmonares ou urinárias), ou a qualquer outro componente de Imprida HCT (Ver secção 6, “Qual a composição de Imprida HCT”).

Se pensa que pode ser alérgico, não tome Imprida HCT e fale com o seu médico.

- se tem doença de fígado, destruição dos pequenos ductos biliares no fígado (cirrose biliar) originando acumulação de biliar no fígado (colestase).
- se tem problemas **graves** nos rins ou se está a fazer diálise.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento.
- se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento.
- se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, não tome Imprida HCT e consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Imprida HCT

- se tiver níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- se tiver níveis baixos de sódio no sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões).
- se tiver níveis altos de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vômitos, obstipação, dor de estômago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos).
- se estiver a tomar medicamentos ou substâncias que aumentem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina. Pode ser necessário verificar o nível de potássio no sangue com regularidade.
- se sofrer de doença renal, se foi submetido a transplante renal ou se foi informado que sofre de estreitamento da artéria renal.
- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer ou tiver sofrido de insuficiência cardíaca ou doença das artérias coronárias, sobretudo se estiver a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se o seu médico lhe disse que tem um estreitamento das válvulas cardíacas (situação denominada “estenose aórtica ou mitral”) ou que a espessura do seu músculo cardíaco está aumentada de forma invulgar (situação denominada “cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”).
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Imprida HCT não é recomendado.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso sistémico (também chamado “lúpus” ou “SLE”).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se tiver reacções cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver tido reacções alérgicas com outros fármacos para redução da pressão arterial ou com diuréticos, particularmente se tiver alergias ou asma.
- se esteve doente (vômitos ou diarreia).
- Se sentiu tonturas e/ou desmaio durante o tratamento com Imprida HCT, informe o seu médico imediatamente.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a uma semana após ter tomado Imprida HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grávida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

Não é recomendado o uso de Imprida HCT em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Imprida HCT e idosos (mais de 65 anos)

Imprida HCT pode ser utilizado em pessoas com 65 anos de idade e mais, nas mesmas doses dos outros adultos e do mesmo modo como já tomaram as três substâncias denominadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Doentes idosos, particularmente os que estão a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devem verificar a pressão arterial regularmente.

Ao tomar Imprida HCT com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O seu médico pode necessitar de alterar a dose ou tomar outras precauções. Em alguns casos, pode ter de interromper o tratamento com um dos medicamentos. Isto é especialmente importante se estiver a usar um dos medicamentos abaixo descritos:

Não tome com:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão);
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.

Deve ser usado com precaução com:

- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos);
- amantadina (terapêutica anti-parkinsoniana, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus);
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia);
- medicamentos para tratamento de convulsões e medicamentos estabilizadores do humor utilizados no tratamento da epilepsia e na doença bipolar (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue);
- sinvastatina (um medicamento usado para controlar os níveis altos de colesterol);
- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, por exemplo: artrite reumatóide ou dermatite atópica);
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração);
- verapamil, diltiazem (medicamentos do coração);
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos);
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas);
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol;
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue (beta-bloqueadores, diazoxida);
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteróides, laxantes, anfotericina G;
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como adrenalina ou noradrenalina;
- medicamentos usados para o VIH/SIDA (ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazole);

- medicamentos usados para úlceras, úlcera esofágica e inflamação (carbenoxolona);
- medicamentos usados para alívio da dor ou inflamação, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2);
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações);
- nitroglicerina e outros nitratos, ou outras substâncias chamadas “vasodilatadores”;
- outros medicamentos para tratamento da pressão arterial elevada, incluindo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por exemplo para tratar a tuberculose);
- hipericão;
- dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal);
- vitamina D e sais de cálcio.

Fale com o seu médico antes de beber bebidas alcoólicas. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe demasiado e/ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Ao tomar Imprida HCT com alimentos e bebidas

Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. As pessoas a tomar Imprida HCT não devem consumir toranjas ou sumo de toranja. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis no sangue da substância ativa amlodipina, que pode causar um aumento imprevisível no efeito de redução da pressão arterial de Imprida HCT.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve **informar o seu médico** se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Imprida HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Imprida HCT. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Imprida HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tal como com muitos outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, este medicamento pode provocar-lhe tonturas. Se tiver este sintoma, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR IMPRIDA HCT

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos secundários.

A dose habitual de Imprida HCT é de **um comprimido** por dia.

- É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. Não tome Imprida HCT com toranja ou sumo de toranja.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

Se tomar mais Imprida HCT do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Imprida HCT, fale com o seu médico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Imprida HCT

Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se for quase a hora da próxima dose deve simplesmente tomar o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Imprida HCT

Interromper o tratamento com Imprida HCT pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Tome sempre este medicamento, mesmo que se esteja a sentir bem

Os doentes com hipertensão arterial muitas vezes não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Imprida HCT pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000

muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata:

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

Frequentes

- tonturas
- pressão arterial baixa (sensação de desmaio, sensação de cabeça oca, perda súbita de consciência)

Pouco frequentes

- redução significativa do débito urinário (redução da função renal),

Raros

- hemorragias (sangramento) espontâneas
- batimento cardíaco irregular
- distúrbios hepáticos

Muito raros

- reacção alérgica com sintomas como erupção cutânea, comichão
- angioedema: inchaço da face, lábios ou língua, dificuldade em respirar
- dor no peito com sensação de pressão/aperto, que piora ou não desaparece
- fraqueza, nódoas negras, febre e infecções frequentes
- rigidez

Outros possíveis efeitos secundários com Imprida HCT:

Frequentes

- mal-estar no estômago após a refeição
- cansaço
- inchaço
- nível baixo de potássio no sangue
- dor de cabeça
- urinar com frequência

Pouco frequentes

- aumento do ritmo cardíaco
- sensação de andar à roda
- alterações da visão
- mal-estar de estômago
- dor no peito
- aumento da ureia plasmática, creatinina e ácido úrico no sangue
- nível elevado de cálcio, gordura ou sódio no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- mau hálito
- diarreia
- boca seca
- náuseas
- vômitos
- dor abdominal
- aumento de peso
- perda de apetite
- alteração do paladar
- dor nas costas
- inchaço das articulações
- câibras/fraqueza/dor muscular
- dor nas extremidades

- dificuldade em estar de pé ou andar normalmente
- fraqueza
- descoordenação
- tonturas ao estar de pé ou após o exercício
- falta de energia
- distúrbios do sono
- sensação de formiguelo ou dormência
- neuropatia
- sonolência
- perda súbita e temporária da consciência
- pressão arterial baixa ao estar de pé
- impotência
- tosse
- falta de ar
- irritação da garganta
- transpiração aumentada
- comichão
- inchaço, vermelhidão e dor ao longo de uma veia
- vermelhidão da pele
- tremores

Desconhecidos

- alterações nas análises sanguíneas para a função renal, aumento do potássio no sangue, nível baixo de glóbulos vermelhos

Efeitos secundários reportados com amlodipina, valsartan ou hidroclorotiazida isoladamente, mas não observados com Imprida HCT ou observados com mais frequência:

Amlodipina

Frequentes

- palpitações
- dor abdominal
- náuseas
- insónias
- afrontamentos

Pouco frequentes

- sibilos nos ouvidos
- alterações do trânsito intestinal
- dor
- perda de peso
- dor nas articulações
- tremores
- alterações de humor
- alterações urinárias
- necessidade de urinar durante a noite
- aumento do peito no homem
- nariz a pingar
- queda de cabelo
- erupção cutânea
- manchas arroxeadas na pele
- erupção cutânea
- descoloração da pele

Muito raros

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- batimento cardíaco irregular
- ataque cardíaco
- inflamação do estômago ou do pâncreas, gengivas inchadas, alterações nos resultados de análises ao fígado
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- nível elevado de açúcar no sangue
- aumento de rigidez muscular
- reacção cutânea com vermelhidão e descamação, inchaço dos lábios, olhos ou boca
- erupção cutânea com comichão
- inflamação dos vasos sanguíneos

Desconhecidos

- rigidez dos membros e tremores das mãos

Valsartan

Desconhecidos

- alterações do número dos glóbulos vermelhos
- nível baixo de um certo tipo de glóbulos brancos e de plaquetas
- aumento do nível de potássio no sangue
- aumento do nível de creatinina no sangue
- alterações nos resultados de análises ao fígado
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- dor muscular
- redução significativa do débito urinário
- comichão
- erupção cutânea
- inflamação dos vasos sanguíneos

Hidroclorotiazida

Muito frequentes

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da gordura no sangue

Frequentes

- nível elevado de ácido úrico no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de sódio no sangue
- tonturas, desmaio
- diminuição do apetite
- náuseas e vômitos
- erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea
- incapacidade de atingir e manter a erecção

Raros

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- açúcar na urina
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de coloração escura (anemia hemolítica)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol
- manchas arroxeadas na pele
- perturbações nos rins

Muito raros

- febre, dor de garganta ou aftas, infecções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos)
- pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica, descida anormal dos glóbulos vermelhos tanto nos vasos sanguíneos como em qualquer parte do corpo)
- confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica)
- dor intensa na parte superior do estômago (inflamação do pâncreas)
- erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade)
- dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, edema pulmonar, pneumite)
- erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso)
- inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite)
- distúrbios graves da pele provocando erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica)

Desconhecidos

- fraqueza, nódoas negras e infecções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do glaucoma agudo de ângulo fechado)
- falta de ar
- diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal)
- doença grave de pele que provoca erupção cutânea, pele vermelha, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme)
- espasmos musculares
- febre (pirexia)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR IMPRIDA HCT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Imprida HCT após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize Imprida HCT se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Imprida HCT

- As substâncias activas de Imprida HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona; sílica, coloidal anidra; estearato de magnésio; hipromelose, macrogol 4000, talco, dióxido de titânio(E171), óxido de ferro amarelo(E172), óxido de ferro vermelho(E172).

Qual o aspecto de Imprida HCT e conteúdo da embalagem

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são amarelo-claro, ovais com “NVR” numa face e “VDL” na outra face.

Imprida HCT está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98 or 280 comprimidos revestidos por película, em embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos, ou 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos), e em embalagens hospitalares contendo 56, 98 ou 280 comprimidos em *blisters* de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é Imprida HCT e para que é utilizado
2. Antes de tomar Imprida HCT
3. Como tomar Imprida HCT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Imprida HCT
6. Outras informações

1. O QUE É IMPRIDA HCT E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos de Imprida HCT contêm três substâncias chamadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Todas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- A amlodipina pertence a um grupo de substâncias chamadas “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede o cálcio de se deslocar através das paredes dos vasos sanguíneos, o que impede que os vasos sanguíneos se estreitem.
- O valsartan pertence a um grupo de substâncias chamadas “antagonistas dos receptores da angiotensina-II”. A angiotensina II é produzida pelo organismo e provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. O valsartan funciona bloqueando o efeito da angiotensina II.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de substâncias denominados “diuréticos tiazídicos”. A hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Como consequência destes três mecanismos, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial sofre uma redução.

O Imprida HCT é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada em doentes adultos que já estejam a tomar amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida e que podem beneficiar por tomar um comprimido contendo as três substâncias.

2. ANTES DE TOMAR IMPRIDA HCT

Não tome Imprida HCT

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Imprida HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem **alergia** (hipersensibilidade) a amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecções pulmonares ou urinárias), ou a qualquer outro componente de Imprida HCT (Ver secção 6, “Qual a composição de Imprida HCT”).

Se pensa que pode ser alérgico, não tome Imprida HCT e fale com o seu médico.

- se tem doença de fígado, destruição dos pequenos ductos biliares no fígado (cirrose biliar) originando acumulação de bÍlis no fígado (colestase).
- se tem problemas **graves** nos rins ou se estÁ a fazer diálise.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os nÍveis de potÁssio ou sÓdio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento.
- se o nÍvel de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento.
- se tiver gota (cristais de ácidO úrico nas articulações).

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, não tome Imprida HCT e consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Imprida HCT

- se tiver nÍveis baixos de potÁssio ou magnésio no sangue (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- se tiver nÍveis baixos de sÓdio no sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões).
- se tiver nÍveis altos de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vÓmitos, obstipação, dor de estÓmago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos).
- se estiver a tomar medicamentos ou substâncias que aumentem a quantidade de potÁssio no sangue. Estes incluem suplementos de potÁssio ou substitutos salinos contendo potÁssio, medicamentos poupadores de potÁssio e heparina. Pode ser necessário verificar o nÍvel de potÁssio no sangue com regularidade.
- se sofrer de doença renal, se foi submetido a transplante renal ou se foi informado que sofre de estreitamento da artéria renal.
- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer ou tiver sofrido de insuficiência cardíaca ou doença das artérias coronárias, sobretudo se estiver a tomar a dose máxíma de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se o seu médico lhe disse que tem um estreitamento das válvulas cardíacas (situação denominada “estenose aórtica ou mitral”) ou que a espessura do seu músculo cardíaco estÁ aumentada de forma invulgar (situação denominada “cardiomiopatia hipertrÓfica obstrutiva”).
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Imprida HCT não é recomendado.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso sistémico (também chamado “lúpus” ou “SLE”).
- se tiver diabetes (nÍvel elevado de açúcar no sangue).
- se tiver nÍveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se tiver reacções cutÁneas tais como erupção cutÁnea após exposiçÓo solar.
- se tiver tido reacções alérgicas com outros fármacos para reduçÓo da pressÓo arterial ou com diuréticos, particularmente se tiver alergias ou asma.
- se esteve doente (vÓmitos ou diarreia).
- Se sentiu tonturas e/ou desmaio durante o tratamento com Imprida HCT, informe o seu médico imediatamente.
- se tiver visÓo diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressÓo nos seus olhos e podem ocorrer horas a uma semana após ter tomado Imprida HCT. Se não for tratado poderÁ originar perda permanente da visÓo.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grÁvida. Imprida HCT não estÁ recomendado no inÍcio da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grÁvida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

Não é recomendado o uso de Imprida HCT em criançAs e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Imprida HCT e idosos (mais de 65 anos)

Imprida HCT pode ser utilizado em pessoas com 65 anos de idade e mais, nas mesmas doses dos outros adultos e do mesmo modo como já tomaram as três substâncias denominadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Doentes idosos, particularmente os que estão a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devem verificar a pressão arterial regularmente.

Ao tomar Imprida HCT com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O seu médico pode necessitar de alterar a dose ou tomar outras precauções. Em alguns casos, pode ter de interromper o tratamento com um dos medicamentos. Isto é especialmente importante se estiver a usar um dos medicamentos abaixo descritos:

Não tome com:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão);
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.

Deve ser usado com precaução com:

- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos);
- amantadina (terapêutica anti-parkinsoniana, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus);
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia);
- medicamentos para tratamento de convulsões e medicamentos estabilizadores do humor utilizados no tratamento da epilepsia e na doença bipolar (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue);
- sinvastatina (um medicamento usado para controlar os níveis altos de colesterol);
- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, por exemplo: artrite reumatóide ou dermatite atópica);
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração);
- verapamil, diltiazem (medicamentos do coração);
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos);
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas);
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol;
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue (beta-bloqueadores, diazoxida);
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteróides, laxantes, anfotericina G;
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como adrenalina ou noradrenalina;
- medicamentos usados para o VIH/SIDA (ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazole);

- medicamentos usados para úlceras, úlcera esofágica e inflamação (carbenoxolona);
- medicamentos usados para alívio da dor ou inflamação, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (inibidores Cox-2);
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações);
- nitroglicerina e outros nitratos, ou outras substâncias chamadas “vasodilatadores”;
- outros medicamentos para tratamento da pressão arterial elevada, incluindo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por exemplo para tratar a tuberculose);
- hipericão;
- dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal);
- vitamina D e sais de cálcio.

Fale com o seu médico antes de beber bebidas alcoólicas. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe demasiado e/ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Ao tomar Imprida HCT com alimentos e bebidas

Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. As pessoas a tomar Imprida HCT não devem consumir toranjas ou sumo de toranja. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis no sangue da substância ativa amlodipina, que pode causar um aumento imprevisível no efeito de redução da pressão arterial de Imprida HCT.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve **informar o seu médico** se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Imprida HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Imprida HCT. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Imprida HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tal como com muitos outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, este medicamento pode provocar-lhe tonturas. Se tiver este sintoma, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR IMPRIDA HCT

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos secundários.

A dose habitual de Imprida HCT é de **um comprimido** por dia.

- É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. Não tome Imprida HCT com toranja ou sumo de toranja.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

Se tomar mais Imprida HCT do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Imprida HCT, fale com o seu médico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Imprida HCT

Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se for quase a hora da próxima dose deve simplesmente tomar o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Imprida HCT

Interromper o tratamento com Imprida HCT pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Tome sempre este medicamento, mesmo que se esteja a sentir bem

Os doentes com hipertensão arterial muitas vezes não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Imprida HCT pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000

muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata:

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

Frequentes

- tonturas
- pressão arterial baixa (sensação de desmaio, sensação de cabeça oca, perda súbita de consciência)

Pouco frequentes

- redução significativa do débito urinário (redução da função renal),

Raros

- hemorragias (sangramento) espontâneas
- batimento cardíaco irregular
- distúrbios hepáticos

Muito raros

- reacção alérgica com sintomas como erupção cutânea, comichão
- angioedema: inchaço da face, lábios ou língua, dificuldade em respirar
- dor no peito com sensação de pressão/aperto, que piora ou não desaparece
- fraqueza, nódoas negras, febre e infecções frequentes
- rigidez

Outros possíveis efeitos secundários com Imprida HCT:

Frequentes

- mal-estar no estômago após a refeição
- cansaço
- inchaço
- nível baixo de potássio no sangue
- dor de cabeça
- urinar com frequência

Pouco frequentes

- aumento do ritmo cardíaco
- sensação de andar à roda
- alterações da visão
- mal-estar de estômago
- dor no peito
- aumento da ureia plasmática, creatinina e ácido úrico no sangue
- nível elevado de cálcio, gordura ou sódio no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- mau hálito
- diarreia
- boca seca
- náuseas
- vómitos
- dor abdominal
- aumento de peso
- perda de apetite
- alteração do paladar
- dor nas costas
- inchaço das articulações
- câibras/fraqueza/dor muscular
- dor nas extremidades
- dificuldade em estar de pé ou andar normalmente
- fraqueza
- descoordenação
- tonturas ao estar de pé ou após o exercício
- falta de energia
- distúrbios do sono
- sensação de formigueiro ou dormência
- neuropatia
- sonolência
- perda súbita e temporária da consciência
- pressão arterial baixa ao estar de pé

- impotência
- tosse
- falta de ar
- irritação da garganta
- transpiração aumentada
- comichão
- inchaço, vermelhidão e dor ao longo de uma veia
- vermelhidão da pele
- tremores

Desconhecidos

- alterações nas análises sanguíneas para a função renal, aumento do potássio no sangue, nível baixo de glóbulos vermelhos

Efeitos secundários reportados com amlodipina, valsartan ou hidroclorotiazida isoladamente, mas não observados com Imprida HCT ou observados com mais frequência:

Amlodipina

Frequentes

- palpitações
- dor abdominal
- náuseas
- insónias
- afrontamentos

Pouco frequentes

- sibilos nos ouvidos
- alterações do trânsito intestinal
- dor
- perda de peso
- dor nas articulações
- tremores
- alterações de humor
- alterações urinárias
- necessidade de urinar durante a noite
- aumento do peito no homem
- nariz a pingar
- queda de cabelo
- erupção cutânea
- manchas arroxeadas na pele
- erupção cutânea
- descoloração da pele

Muito raros

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- batimento cardíaco irregular
- ataque cardíaco
- inflamação do estômago ou do pâncreas, gengivas inchadas, alterações nos resultados de análises ao fígado
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- nível elevado de açúcar no sangue
- aumento de rigidez muscular
- reacção cutânea com vermelhidão e descamação, inchaço dos lábios, olhos ou boca
- erupção cutânea com comichão
- inflamação dos vasos sanguíneos

Desconhecidos

- rigidez dos membros e tremores das mãos

Valsartan

Desconhecidos

- alterações do número dos glóbulos vermelhos
- nível baixo de um certo tipo de glóbulos brancos e de plaquetas
- aumento do nível de potássio no sangue
- aumento do nível de creatinina no sangue
- alterações nos resultados de análises ao fígado
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- dor muscular
- redução significativa do débito urinário
- comichão
- erupção cutânea
- inflamação dos vasos sanguíneos

Hidroclorotiazida

Muito frequentes

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da gordura no sangue

Frequentes

- nível elevado de ácido úrico no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de sódio no sangue
- tonturas, desmaio
- diminuição do apetite
- náuseas e vômitos
- erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea
- incapacidade de atingir e manter a erecção

Raros

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- açúcar na urina
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de coloração escura (anemia hemolítica)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol
- manchas arroxeadas na pele
- perturbações nos rins

Muito raros

- febre, dor de garganta ou aftas, infecções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos)
- pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica, descida anormal dos glóbulos vermelhos tanto nos vasos sanguíneos como em qualquer parte do corpo)
- confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica)
- dor intensa na parte superior do estômago (inflamação do pâncreas)
- erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade)
- dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, edema pulmonar, pneumite)
- erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso)
- inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite)
- distúrbios graves da pele provocando erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica)

Desconhecidos

- fraqueza, nódoas negras e infecções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do glaucoma agudo de ângulo fechado)
- falta de ar
- diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal)
- doença grave de pele que provoca erupção cutânea, pele vermelha, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme)
- espasmos musculares
- febre (pirexia)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR IMPRIDA HCT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Imprida HCT após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize Imprida HCT se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Imprida HCT

- As substâncias activas de Imprida HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona; sílica, coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 4000, talco, dióxido de titânio(E171), óxido de ferro amarelo(E172).

Qual o aspecto de Imprida HCT e conteúdo da embalagem

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são amarelos, ovais com “NVR” numa face e “VEL” na outra face.

Imprida HCT está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98 or 280 comprimidos revestidos por película, em embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos, ou 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos), e em embalagens hospitalares contendo 56, 98 ou 280 comprimidos em *blisters* de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é Imprida HCT e para que é utilizado
2. Antes de tomar Imprida HCT
3. Como tomar Imprida HCT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Imprida HCT
6. Outras informações

1. O QUE É IMPRIDA HCT E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos de Imprida HCT contêm três substâncias chamadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Todas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- A amlodipina pertence a um grupo de substâncias chamadas “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede o cálcio de se deslocar através das paredes dos vasos sanguíneos, o que impede que os vasos sanguíneos se estreitem.
- O valsartan pertence a um grupo de substâncias chamadas “antagonistas dos receptores da angiotensina-II”. A angiotensina II é produzida pelo organismo e provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. O valsartan funciona bloqueando o efeito da angiotensina II.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de substâncias denominados “diuréticos tiazídicos”. A hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Como consequência destes três mecanismos, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial sofre uma redução.

O Imprida HCT é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada em doentes adultos que já estejam a tomar amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida e que podem beneficiar por tomar um comprimido contendo as três substâncias.

2. ANTES DE TOMAR IMPRIDA HCT

Não tome Imprida HCT

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Imprida HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem **alergia** (hipersensibilidade) a amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecções pulmonares ou urinárias), ou a qualquer outro componente de Imprida HCT (Ver secção 6, “Qual a composição de Imprida HCT”).

Se pensa que pode ser alérgico, não tome Imprida HCT e fale com o seu médico.

- se tem doença de fígado, destruição dos pequenos ductos biliares no fígado (cirrose biliar) originando acumulação de biliar no fígado (colestase).
- se tem problemas **graves** nos rins ou se está a fazer diálise.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento.
- se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento.
- se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, não tome Imprida HCT e consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Imprida HCT

- se tiver níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- se tiver níveis baixos de sódio no sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões).
- se tiver níveis altos de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vômitos, obstipação, dor de estômago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos).
- se estiver a tomar medicamentos ou substâncias que aumentem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina. Pode ser necessário verificar o nível de potássio no sangue com regularidade.
- se sofrer de doença renal, se foi submetido a transplante renal ou se foi informado que sofre de estreitamento da artéria renal.
- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer ou tiver sofrido de insuficiência cardíaca ou doença das artérias coronárias, sobretudo se estiver a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se o seu médico lhe disse que tem um estreitamento das válvulas cardíacas (situação denominada “estenose aórtica ou mitral”) ou que a espessura do seu músculo cardíaco está aumentada de forma invulgar (situação denominada “cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”).
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Imprida HCT não é recomendado.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso sistémico (também chamado “lúpus” ou “SLE”).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se tiver reacções cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver tido reacções alérgicas com outros fármacos para redução da pressão arterial ou com diuréticos, particularmente se tiver alergias ou asma.
- se esteve doente (vômitos ou diarreia).
- Se sentiu tonturas e/ou desmaio durante o tratamento com Imprida HCT, informe o seu médico imediatamente.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a uma semana após ter tomado Imprida HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grávida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

Não é recomendado o uso de Imprida HCT em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Imprida HCT e idosos (mais de 65 anos)

Imprida HCT pode ser utilizado em pessoas com 65 anos de idade e mais, nas mesmas doses dos outros adultos e do mesmo modo como já tomaram as três substâncias denominadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Doentes idosos, particularmente os que estão a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devem verificar a pressão arterial regularmente.

Ao tomar Imprida HCT com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O seu médico pode necessitar de alterar a dose ou tomar outras precauções. Em alguns casos, pode ter de interromper o tratamento com um dos medicamentos. Isto é especialmente importante se estiver a usar um dos medicamentos abaixo descritos:

Não tome com:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão);
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.

Deve ser usado com precaução com:

- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos);
- amantadina (terapêutica anti-parkinsoniana, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus);
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia);
- medicamentos para tratamento de convulsões e medicamentos estabilizadores do humor utilizados no tratamento da epilepsia e na doença bipolar (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue);
- sinvastatina (um medicamento usado para controlar os níveis altos de colesterol);
- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, por exemplo: artrite reumatóide ou dermatite atópica);
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração);
- verapamil, diltiazem (medicamentos do coração);
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos);
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas);
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol;
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue (beta-bloqueadores, diazoxida);
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteróides, laxantes, anfotericina G;
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como adrenalina ou noradrenalina;
- medicamentos usados para o VIH/SIDA (ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazole);

- medicamentos usados para úlceras, úlcera esofágica e inflamação (carbenoxolona);
- medicamentos usados para alívio da dor ou inflamação, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2);
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações);
- nitroglicerina e outros nitratos, ou outras substâncias chamadas “vasodilatadores”;
- outros medicamentos para tratamento da pressão arterial elevada, incluindo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por exemplo para tratar a tuberculose);
- hipericão;
- dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal);
- vitamina D e sais de cálcio.

Fale com o seu médico antes de beber bebidas alcoólicas. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe demasiado e/ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Ao tomar Imprida HCT com alimentos e bebidas

Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. As pessoas a tomar Imprida HCT não devem consumir toranjas ou sumo de toranja. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis no sangue da substância ativa amlodipina, que pode causar um aumento imprevisível no efeito de redução da pressão arterial de Imprida HCT.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve **informar o seu médico** se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Imprida HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Imprida HCT. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Imprida HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tal como com muitos outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, este medicamento pode provocar-lhe tonturas. Se tiver este sintoma, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR IMPRIDA HCT

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos secundários.

A dose habitual de Imprida HCT é de **um comprimido** por dia.

- É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. Não tome Imprida HCT com toranja ou sumo de toranja.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

Se tomar mais Imprida HCT do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Imprida HCT, fale com o seu médico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Imprida HCT

Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se for quase a hora da próxima dose deve simplesmente tomar o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Imprida HCT

Interromper o tratamento com Imprida HCT pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Tome sempre este medicamento, mesmo que se esteja a sentir bem

Os doentes com hipertensão arterial muitas vezes não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Imprida HCT pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000

muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata:

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

Frequentes

- tonturas
- pressão arterial baixa (sensação de desmaio, sensação de cabeça oca, perda súbita de consciência)

Pouco frequentes

- redução significativa do débito urinário (redução da função renal),

Raros

- hemorragias (sangramento) espontâneas
- batimento cardíaco irregular
- distúrbios hepáticos

Muito raros

- reacção alérgica com sintomas como erupção cutânea, comichão
- angioedema: inchaço da face, lábios ou língua, dificuldade em respirar
- dor no peito com sensação de pressão/aperto, que piora ou não desaparece
- fraqueza, nódoas negras, febre e infecções frequentes
- rigidez

Outros possíveis efeitos secundários com Imprida HCT:

Frequentes

- mal-estar no estômago após a refeição
- cansaço
- inchaço
- nível baixo de potássio no sangue
- dor de cabeça
- urinar com frequência

Pouco frequentes

- aumento do ritmo cardíaco
- sensação de andar à roda
- alterações da visão
- mal-estar de estômago
- dor no peito
- aumento da ureia plasmática, creatinina e ácido úrico no sangue
- nível elevado de cálcio, gordura ou sódio no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- mau hálito
- diarreia
- boca seca
- náuseas
- vômitos
- dor abdominal
- aumento de peso
- perda de apetite
- alteração do paladar
- dor nas costas
- inchaço das articulações
- câibras/fraqueza/dor muscular
- dor nas extremidades

- dificuldade em estar de pé ou andar normalmente
- fraqueza
- descoordenação
- tonturas ao estar de pé ou após o exercício
- falta de energia
- distúrbios do sono
- sensação de formiguelo ou dormência
- neuropatia
- sonolência
- perda súbita e temporária da consciência
- pressão arterial baixa ao estar de pé
- impotência
- tosse
- falta de ar
- irritação da garganta
- transpiração aumentada
- comichão
- inchaço, vermelhidão e dor ao longo de uma veia
- vermelhidão da pele
- tremores

Desconhecidos

- alterações nas análises sanguíneas para a função renal, aumento do potássio no sangue, nível baixo de glóbulos vermelhos

Efeitos secundários reportados com amlodipina, valsartan ou hidroclorotiazida isoladamente, mas não observados com Imprida HCT ou observados com mais frequência:

Amlodipina

Frequentes

- palpitações
- dor abdominal
- náuseas
- insónias
- afrontamentos

Pouco frequentes

- sibilos nos ouvidos
- alterações do trânsito intestinal
- dor
- perda de peso
- dor nas articulações
- tremores
- alterações de humor
- alterações urinárias
- necessidade de urinar durante a noite
- aumento do peito no homem
- nariz a pingar
- queda de cabelo
- erupção cutânea
- manchas arroxeadas na pele
- erupção cutânea
- descoloração da pele

Muito raros

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- batimento cardíaco irregular
- ataque cardíaco
- inflamação do estômago ou do pâncreas, gengivas inchadas, alterações nos resultados de análises ao fígado
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- nível elevado de açúcar no sangue
- aumento de rigidez muscular
- reacção cutânea com vermelhidão e descamação, inchaço dos lábios, olhos ou boca
- erupção cutânea com comichão
- inflamação dos vasos sanguíneos

Desconhecidos

- rigidez dos membros e tremores das mãos

Valsartan

Desconhecidos

- alterações do número dos glóbulos vermelhos
- nível baixo de um certo tipo de glóbulos brancos e de plaquetas
- aumento do nível de potássio no sangue
- aumento do nível de creatinina no sangue
- alterações nos resultados de análises ao fígado
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- dor muscular
- redução significativa do débito urinário
- comichão
- erupção cutânea
- inflamação dos vasos sanguíneos

Hidroclorotiazida

Muito frequentes

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da gordura no sangue

Frequentes

- nível elevado de ácido úrico no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de sódio no sangue
- tonturas, desmaio
- diminuição do apetite
- náuseas e vômitos
- erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea
- incapacidade de atingir e manter a erecção

Raros

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- açúcar na urina
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de coloração escura (anemia hemolítica)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol
- manchas arroxeadas na pele
- perturbações nos rins

Muito raros

- febre, dor de garganta ou aftas, infecções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos)
- pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica, descida anormal dos glóbulos vermelhos tanto nos vasos sanguíneos como em qualquer parte do corpo)
- confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica)
- dor intensa na parte superior do estômago (inflamação do pâncreas)
- erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade)
- dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, edema pulmonar, pneumite)
- erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso)
- inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite)
- distúrbios graves da pele provocando erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica)

Desconhecidos

- fraqueza, nódoas negras e infecções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do glaucoma agudo de ângulo fechado)
- falta de ar
- diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal)
- doença grave de pele que provoca erupção cutânea, pele vermelha, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme)
- espasmos musculares
- febre (pirexia)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR IMPRIDA HCT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Imprida HCT após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize Imprida HCT se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Imprida HCT

- As substâncias activas de Imprida HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona; sílica, coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 4000, talco, óxido de ferro amarelo(E172).

Qual o aspecto de Imprida HCT e conteúdo da embalagem

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são amarelo-torrado, ovais com “NVR” numa face e “VHL” na outra face.

Imprida HCT está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98 or 280 comprimidos revestidos por película, em embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos, ou 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos), e em embalagens hospitalares contendo 56, 98 ou 280 comprimidos em *blisters* de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto

1. O que é Imprida HCT e para que é utilizado
2. Antes de tomar Imprida HCT
3. Como tomar Imprida HCT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Imprida HCT
6. Outras informações

1. O QUE É IMPRIDA HCT E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos de Imprida HCT contêm três substâncias chamadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Todas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- A amlodipina pertence a um grupo de substâncias chamadas “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede o cálcio de se deslocar através das paredes dos vasos sanguíneos, o que impede que os vasos sanguíneos se estreitem.
- O valsartan pertence a um grupo de substâncias chamadas “antagonistas dos receptores da angiotensina-II”. A angiotensina II é produzida pelo organismo e provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. O valsartan funciona bloqueando o efeito da angiotensina II.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de substâncias denominados “diuréticos tiazídicos”. A hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Como consequência destes três mecanismos, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial sofre uma redução.

O Imprida HCT é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada em doentes adultos que já estejam a tomar amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida e que podem beneficiar por tomar um comprimido contendo as três substâncias.

2. ANTES DE TOMAR IMPRIDA HCT

Não tome Imprida HCT

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Imprida HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem **alergia** (hipersensibilidade) a amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar infecções pulmonares ou urinárias), ou a qualquer outro componente de Imprida HCT (Ver secção 6, “Qual a composição de Imprida HCT”).

Se pensa que pode ser alérgico, não tome Imprida HCT e fale com o seu médico.

- se tem doença de fígado, destruição dos pequenos ductos biliares no fígado (cirrose biliar) originando acumulação de biliar no fígado (colestase).
- se tem problemas **graves** nos rins ou se está a fazer diálise.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento.
- se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento.
- se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, não tome Imprida HCT e consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Imprida HCT

- se tiver níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- se tiver níveis baixos de sódio no sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões).
- se tiver níveis altos de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vômitos, obstipação, dor de estômago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos).
- se estiver a tomar medicamentos ou substâncias que aumentem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina. Pode ser necessário verificar o nível de potássio no sangue com regularidade.
- se sofrer de doença renal, se foi submetido a transplante renal ou se foi informado que sofre de estreitamento da artéria renal.
- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer ou tiver sofrido de insuficiência cardíaca ou doença das artérias coronárias, sobretudo se estiver a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se o seu médico lhe disse que tem um estreitamento das válvulas cardíacas (situação denominada “estenose aórtica ou mitral”) ou que a espessura do seu músculo cardíaco está aumentada de forma invulgar (situação denominada “cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”).
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Imprida HCT não é recomendado.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso sistémico (também chamado “lúpus” ou “SLE”).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se tiver reacções cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver tido reacções alérgicas com outros fármacos para redução da pressão arterial ou com diuréticos, particularmente se tiver alergias ou asma.
- se esteve doente (vômitos ou diarreia).
- Se sentiu tonturas e/ou desmaio durante o tratamento com Imprida HCT, informe o seu médico imediatamente.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a uma semana após ter tomado Imprida HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grávida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

Não é recomendado o uso de Imprida HCT em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Imprida HCT e idosos (mais de 65 anos)

Imprida HCT pode ser utilizado em pessoas com 65 anos de idade e mais, nas mesmas doses dos outros adultos e do mesmo modo como já tomaram as três substâncias denominadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Doentes idosos, particularmente os que estão a tomar a dose máxima de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devem verificar a pressão arterial regularmente.

Ao tomar Imprida HCT com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O seu médico pode necessitar de alterar a dose ou tomar outras precauções. Em alguns casos, pode ter de interromper o tratamento com um dos medicamentos. Isto é especialmente importante se estiver a usar um dos medicamentos abaixo descritos:

Não tome com:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão);
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.

Deve ser usado com precaução com:

- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos);
- amantadina (terapêutica anti-parkinsoniana, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus);
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia);
- medicamentos para tratamento de convulsões e medicamentos estabilizadores do humor utilizados no tratamento da epilepsia e na doença bipolar (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue);
- sinvastatina (um medicamento usado para controlar os níveis altos de colesterol);
- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, por exemplo: artrite reumatóide ou dermatite atópica);
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração);
- verapamil, diltiazem (medicamentos do coração);
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos);
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas);
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol;
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue (beta-bloqueadores, diazoxida);
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteróides, laxantes, anfotericina G;
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como adrenalina ou noradrenalina;
- medicamentos usados para o VIH/SIDA (ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazole);

- medicamentos usados para úlceras, úlcera esofágica e inflamação (carbenoxolona);
- medicamentos usados para alívio da dor ou inflamação, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2);
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações);
- nitroglicerina e outros nitratos, ou outras substâncias chamadas “vasodilatadores”;
- outros medicamentos para tratamento da pressão arterial elevada, incluindo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por exemplo para tratar a tuberculose);
- hipericão;
- dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal);
- vitamina D e sais de cálcio.

Fale com o seu médico antes de beber bebidas alcoólicas. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe demasiado e/ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Ao tomar Imprida HCT com alimentos e bebidas

Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. As pessoas a tomar Imprida HCT não devem consumir toranjas ou sumo de toranja. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis no sangue da substância ativa amlodipina, que pode causar um aumento imprevisível no efeito de redução da pressão arterial de Imprida HCT.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Deve **informar o seu médico** se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Imprida HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Imprida HCT. Imprida HCT não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Aleitamento

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Imprida HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tal como com muitos outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, este medicamento pode provocar-lhe tonturas. Se tiver este sintoma, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR IMPRIDA HCT

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos secundários.

A dose habitual de Imprida HCT é de **um comprimido** por dia.

- É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Pode tomar Imprida HCT com ou sem alimentos. Não tome Imprida HCT com toranja ou sumo de toranja.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

Se tomar mais Imprida HCT do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Imprida HCT, fale com o seu médico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Imprida HCT

Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se for quase a hora da próxima dose deve simplesmente tomar o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Imprida HCT

Interromper o tratamento com Imprida HCT pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Tome sempre este medicamento, mesmo que se esteja a sentir bem

Os doentes com hipertensão arterial muitas vezes não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exactamente como o seu médico lhe recomenda de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Imprida HCT pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10

frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100

pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000

raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000

muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata:

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

Frequentes

- tonturas
- pressão arterial baixa (sensação de desmaio, sensação de cabeça oca, perda súbita de consciência)

Pouco frequentes

- redução significativa do débito urinário (redução da função renal),

Raros

- hemorragias (sangramento) espontâneas
- batimento cardíaco irregular
- distúrbios hepáticos

Muito raros

- reacção alérgica com sintomas como erupção cutânea, comichão
- angioedema: inchaço da face, lábios ou língua, dificuldade em respirar
- dor no peito com sensação de pressão/aperto, que piora ou não desaparece
- fraqueza, nódoas negras, febre e infecções frequentes
- rigidez

Outros possíveis efeitos secundários com Imprida HCT:

Frequentes

- mal-estar no estômago após a refeição
- cansaço
- inchaço
- nível baixo de potássio no sangue
- dor de cabeça
- urinar com frequência

Pouco frequentes

- aumento do ritmo cardíaco
- sensação de andar à roda
- alterações da visão
- mal-estar de estômago
- dor no peito
- aumento da ureia plasmática, creatinina e ácido úrico no sangue
- nível elevado de cálcio, gordura ou sódio no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- mau hálito
- diarreia
- boca seca
- náuseas
- vômitos
- dor abdominal
- aumento de peso
- perda de apetite
- alteração do paladar
- dor nas costas
- inchaço das articulações
- câibras/fraqueza/dor muscular
- dor nas extremidades

- dificuldade em estar de pé ou andar normalmente
- fraqueza
- descoordenação
- tonturas ao estar de pé ou após o exercício
- falta de energia
- distúrbios do sono
- sensação de formigueiro ou dormência
- neuropatia
- sonolência
- perda súbita e temporária da consciência
- pressão arterial baixa ao estar de pé
- impotência
- tosse
- falta de ar
- irritação da garganta
- transpiração aumentada
- comichão
- inchaço, vermelhidão e dor ao longo de uma veia
- vermelhidão da pele
- tremores

Desconhecidos

- alterações nas análises sanguíneas para a função renal, aumento do potássio no sangue, nível baixo de glóbulos vermelhos

Efeitos secundários reportados com amlodipina, valsartan ou hidroclorotiazida isoladamente, mas não observados com Imprida HCT ou observados com mais frequência:

Amlodipina

Frequentes

- palpitações
- dor abdominal
- náuseas
- insónias
- afrontamentos

Pouco frequentes

- sibilos nos ouvidos
- alterações do trânsito intestinal
- dor
- perda de peso
- dor nas articulações
- tremores
- alterações de humor
- alterações urinárias
- necessidade de urinar durante a noite
- aumento do peito no homem
- nariz a pingar
- queda de cabelo
- erupção cutânea
- manchas arroxeadas na pele
- erupção cutânea
- descoloração da pele

Muito raros

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- batimento cardíaco irregular
- ataque cardíaco
- inflamação do estômago ou do pâncreas, gengivas inchadas, alterações nos resultados de análises ao fígado
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- nível elevado de açúcar no sangue
- aumento de rigidez muscular
- reacção cutânea com vermelhidão e descamação, inchaço dos lábios, olhos ou boca
- erupção cutânea com comichão
- inflamação dos vasos sanguíneos

Desconhecidos

- rigidez dos membros e tremores das mãos

Valsartan

Desconhecidos

- alterações do número dos glóbulos vermelhos
- nível baixo de um certo tipo de glóbulos brancos e de plaquetas
- aumento do nível de potássio no sangue
- aumento do nível de creatinina no sangue
- alterações nos resultados de análises ao fígado
- reacção alérgica incluindo inchaço da pele e dificuldade em respirar
- dor muscular
- redução significativa do débito urinário
- comichão
- erupção cutânea
- inflamação dos vasos sanguíneos

Hidroclorotiazida

Muito frequentes

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da gordura no sangue

Frequentes

- nível elevado de ácido úrico no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de sódio no sangue
- tonturas, desmaio
- diminuição do apetite
- náuseas e vômitos
- erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea
- incapacidade de atingir e manter a erecção

Raros

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- açúcar na urina
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de coloração escura (anemia hemolítica)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol
- manchas arroxeadas na pele
- perturbações nos rins

Muito raros

- febre, dor de garganta ou aftas, infecções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos)
- pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica, descida anormal dos glóbulos vermelhos tanto nos vasos sanguíneos como em qualquer parte do corpo)
- confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica)
- dor intensa na parte superior do estômago (inflamação do pâncreas)
- erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade)
- dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, edema pulmonar, pneumite)
- erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso)
- inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite)
- distúrbios graves da pele provocando erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica)

Desconhecidos

- fraqueza, nódoas negras e infecções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do glaucoma agudo de ângulo fechado)
- falta de ar
- diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal)
- doença grave de pele que provoca erupção cutânea, pele vermelha, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme)
- espasmos musculares
- febre (pirexia)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR IMPRIDA HCT

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Imprida HCT após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize Imprida HCT se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Imprida HCT

- As substâncias activas de Imprida HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan, e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona; sílica, coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 4000, talco, óxido de ferro amarelo(E172).

Qual o aspecto de Imprida HCT e conteúdo da embalagem

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são amarelo-torrado, ovais com “NVR” numa face e “VFL” na outra face.

Imprida HCT está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98 or 280 comprimidos revestidos por película, em embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos, ou 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos), e em embalagens hospitalares contendo 56, 98 ou 280 comprimidos em *blisters* de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado