

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate albe, ovaloide, biconvexe, cu muchiiile rotunjite, inscripționate „NVK” pe o față și „VCL” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie ca trei formule cu un component, fie ca formule cu două sau un component.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza recomandată de Imprida HCT este de o tabletă pe zi, care se va lua, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Imprida HCT, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Imprida HCT trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Imprida HCT este de 10 mg/320 mg/25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Imprida HCT este contraindicată la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Datorită componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastă, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar Imprida HCT nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2.).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Experiența privind utilizarea Imprida HCT este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

Copii și adolescenți

Imprida HCT nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (pacienți cu vârste sub 18 ani) în indicația hipertensiune arterială esențială.

Mod de administrare

Imprida HCT poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi și, preferabil, dimineața.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanțele active, la alte derivate de sulfonamide, derivați ai dihidropiridinei sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau coleastă.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²), anurie și pacienți dializați.
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

S-a observat o hipertensiune arterială pronunțată în cazul a 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu of hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) în cadrul unui studiu controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată și severă.

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Imprida HCT. Imprida HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după administrarea de Imprida HCT, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Modificări ale electroliților din plasmă

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu controlat cu administrare de Imprida HCT, la mulți dintre pacienți, efectele contrare ale valsartanului 320 mg și hidroclorotiazidei 25 mg asupra concentrației serice de potasiu s-au echilibrat. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Trebuie efectuate determinări periodice ale concentrației serice de electroliți pentru detectarea unui posibil dezechilibru al acestei concentrații la intervale adecvate de timp.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților plasmatici și a potasiului, la intervale adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic, mai ales la pacienți cu alți factori de risc, cum ar fi funcția renală afectată, tratamentul cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

Valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

Hidroclorotiazida

Tratamentul cu Imprida HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Imprida HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Imprida HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici (inclusiv kaliemia), creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 30 ml/min și $1,73$ m²).

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Imprida HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării Imprida HCT de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă, în timp ce amlodipina este metabolizată în proporție mare de către ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastăză, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar, Imprida HCT nu este adecvat pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemia progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amilodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de rapoartări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la aceste grupe de pacienți sunt limitate.

Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază. Așadar, Imprida HCT nu este recomandat pentru această populație.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Imprida HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatiche de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Imprida HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatiche de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Imprida HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate.

Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Altele

Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii și astm bronșic.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate pentru Imprida HCT studii oficiale de interacțiuni cu alte medicamente. Astfel, sunt prezentate în această secțiune numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente, cunoscute pentru substanțele active individuale.

Totuși, este important să se ia în considerare faptul că Imprida HCT poate crește efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan și HCT	<i>Litiu</i>	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ECA și a tiazidelor precum hidroclorotiazidă. În ciuda lipsei de experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă de valsartan și litiu, această asociere nu este recomandată. Dacă administrarea acestei combinații este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct.4.4).
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.
	Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> [sunătoare])	Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i>) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.
	<i>Simvastatină</i>	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	<i>Dantrolen</i> (perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Valsartan și HCT	<i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS neselective</i>	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de Imprida HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	<i>Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)</i>	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	<i>Alcool etilic, barbiturice sau narcotice</i>	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.
	<i>Amantadina</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	<i>Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică</i>	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.
	<i>Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală) - Metformină</i>	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic. Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
	<i>Blocante beta-adrenergice și diazoxid</i>	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
	<i>Ciclosporina</i>	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
	<i>Medicamente citotoxice</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
	<i>Glicozide digitalice</i>	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

<i>Substanțe de contrast iodate</i>	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
<i>Rășini schimbătoare de ioni</i>	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de potasiu</i>	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (HACT), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asocieră cu combinația amlodipină/hidroclorotiazidă/valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de potasiu.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu</i>	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepressivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.
<i>Medicamente care pot induce torsada vârfulor</i>	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfulor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
<i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)</i>	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfipirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
<i>Metildopa</i>	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
<i>Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
<i>Alte medicamente antihipertensive</i>	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocanți, vasodilatatoare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
<i>Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)</i>	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

<i>Sărurile de calciu și vitamina D</i>	Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.
---	--

Nicio interacțiune

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan	<i>Alte substanțe</i> (cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid)	În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid. Unele dintre aceste substanțe ar putea interacționa cu componenta hidroclorotiazidă a Imprida HCT (vezi interacțiuni ale HCT).
Amlodipină	<i>Alte informații</i>	În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolic și trombocitopenie.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea Imprida HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan și/sau a amlodipinei în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea de Imprida HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Imprida HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul presupune administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidelor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță a Imprida HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Imprida HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

Informații privind Imprida HCT

Siguranța Imprida HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu Imprida HCT au fost amețelile și hipotensiunea (0,7%).

Într-un studiu clinic, controlat, de 8 săptămâni, nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau neașteptate, în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de Imprida HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanului în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, se referă la Imprida HCT (amlodipină/valsartan/HCT) și amlodipină, valsartan și HCT individual.

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență			
		Imprida HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT
Tulburări hematologice și limfatic	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare

Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
Tulburări psihice	Depresie	--	--	--	Rare
	Insomnie/tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Dispoziție oscilantă	--	Mai puțin frecvente	--	
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--	
Tulburări oculare	Glaucom acut cu unghi îngust	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--

Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente

Tulburări hepatobiliare	Creșterea nivelului enzimelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatice	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	--	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	--	--	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune		Mai puțin frecvente		
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie		Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatică de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Luare în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

* Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu Imprida HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu Imprida HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvenței a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Amlodipină

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

Valsartan

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite produse medicamentoase antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, în monoterapie (valsartan), combinații cu derivați ai dihidropiridinei (amlodipina) și diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09DX01 valsartan, amlodipină și hidroclorotiazidă.

Imprida HCT asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Imprida HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de Imprida HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de Imprida HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg) la administrarea de Imprida HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) ($p < 0,0001$).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Imprida HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT₁, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

Hidroclorotiazida

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na⁺/Cl⁻, probabil prin competiția pentru situsul Cl⁻, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imprida HCT la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică lineară.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de Imprida HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartan și hidroclorotiazidei din Imprida HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

Amlodipina

Absorbție: După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare: Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Excreția: Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

Valsartan

Absorbție: După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare: Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Excreție: Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazida

Absorbție: Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție: Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

Metabolizare: Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

Eliminare: Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Populații speciale

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind populația pediatrică.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită a pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui *clearance* renal reprezintă doar 30% din *clearance*-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un *clearance* al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Din cauza componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă (Imprida HCT), nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta advers dezvoltarea Imprida HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice ureei, creșterea concentrației plasmatice a creatininei, creșterea concentrației plasmatice a potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Totuși, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, cu rezultate negative.

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detășare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare o administrare orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze echivalente, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie însoțită de creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.
Mărimile ambalajului: 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.
Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate pentru utilizare în spital:
Mărimile ambalajului: 56, 98 sau 280 comprimate filmate
Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 4 de cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/001-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

15.10.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate galben pal, ovaloide, biconvexe, cu muchii rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VDL” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie ca trei formule cu un component, fie ca formule cu două sau un component.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza recomandată de Imprida HCT este de o tabletă pe zi, care se va lua, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Imprida HCT, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Imprida HCT trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Imprida HCT este de 10 mg/320 mg/25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Imprida HCT este contraindicată la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Datorită componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar Imprida HCT nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2.).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Experiența privind utilizarea Imprida HCT este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

Copii și adolescenți

Imprida HCT nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (pacienți cu vârste sub 18 ani) în indicația hipertensiune arterială esențială.

Mod de administrare

Imprida HCT poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi și, preferabil, dimineața.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanțele active, la alte derivate de sulfonamide, derivați ai dihidropiridinei sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau colestază.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²), anurie și pacienți dializați.
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu of hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) în cadrul unui studiu controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată și severă.

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Imprida HCT. Imprida HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după administrarea de Imprida HCT, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Modificări ale electroliților din plasmă

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu controlat cu administrare de Imprida HCT, la mulți dintre pacienți, efectele contrare ale valsartanului 320 mg și hidroclorotiazidei 25 mg asupra concentrației serice de potasiu s-au echilibrat. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Trebuie efectuate determinări periodice ale concentrației serice de electroliți pentru detectarea unui posibil dezechilibru al acestei concentrații la intervale adecvate de timp.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților plasmatici și a potasiului, la intervale adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic, mai ales la pacienți cu alți factori de risc, cum ar fi funcția renală afectată, tratamentul cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

Valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

Hidroclorotiazida

Tratamentul cu Imprida HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Imprida HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Imprida HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici (inclusiv kaliemia), creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 30 ml/min și $1,73$ m²).

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Imprida HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării Imprida HCT de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă, în timp ce amlodipina este metabolizată în proporție mare de către ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastăză, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar, Imprida HCT nu este adecvat pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispușe. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemia progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la aceste grupe de pacienți sunt limitate.

Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază. Așadar, Imprida HCT nu este recomandat pentru această populație.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Imprida HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Imprida HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Imprida HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate.

Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Altele

Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii și astm bronșic.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate pentru Imprida HCT studii oficiale de interacțiuni cu alte medicamente. Astfel, sunt prezentate în această secțiune numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente, cunoscute pentru substanțele active individuale.

Totuși, este important să se ia în considerare faptul că Imprida HCT poate crește efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan și HCT	<i>Litiu</i>	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ECA și a tiazidelor precum hidroclorotiazidă. În ciuda lipsei de experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă de valsartan și litiu, această asociere nu este recomandată. Dacă administrarea acestei combinații este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct.4.4).
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.
	Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> [sunătoare])	Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i>) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.
	<i>Simvastatină</i>	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	<i>Dantrolen</i> (perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Valsartan și HCT	<i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS neselective</i>	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de Imprida HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	<i>Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)</i>	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	<i>Alcool etilic, barbiturice sau narcotice</i>	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.
	<i>Amantadina</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	<i>Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică</i>	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.
	<i>Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală) - Metformină</i>	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic. Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
	<i>Blocante beta-adrenergice și diazoxid</i>	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
	<i>Ciclosporina</i>	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
	<i>Medicamente citotoxice</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
	<i>Glicozide digitalice</i>	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

<i>Substanțe de contrast iodate</i>	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
<i>Rășini schimbătoare de ioni</i>	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de potasiu</i>	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (HACT), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asocieră cu combinația amlodipină/hidroclorotiazidă/valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de potasiu.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu</i>	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauția în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.
<i>Medicamente care pot induce torsada vârfulor</i>	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfulor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
<i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)</i>	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfipirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
<i>Metildopa</i>	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
<i>Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
<i>Alte medicamente antihipertensive</i>	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocanți, vasodilatatoare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
<i>Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)</i>	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

<i>Sărurile de calciu și vitamina D</i>	Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.
---	--

Nicio interacțiune

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan	<i>Alte substanțe</i> (cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid)	În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid. Unele dintre aceste substanțe ar putea interacționa cu componenta hidroclorotiazidă a Imprida HCT (vezi interacțiuni ale HCT).
Amlodipină	<i>Alte informații</i>	În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolic și trombocitopenie.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea Imprida HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan și/sau a amlodipinei în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea de Imprida HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Imprida HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul presupune administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozozilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță a Imprida HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Imprida HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

Informații privind Imprida HCT

Siguranța Imprida HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu Imprida HCT au fost amețelile și hipotensiunea (0,7%).

Într-un studiu clinic, controlat, de 8 săptămâni, nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau neașteptate, în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de Imprida HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanului în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, se referă la Imprida HCT (amlodipină/valsartan/HCT) și amlodipină, valsartan și HCT individual.

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență			
		Imprida HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT
Tulburări hematologice și limfatic	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare

Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
Tulburări psihice	Depresie	--	--	--	Rare
	Insomnie/tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Dispoziție oscilantă	--	Mai puțin frecvente	--	
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--	
Tulburări oculare	Glaucom acut cu unghi îngust	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--

Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente

Tulburări hepatobiliare	Creșterea nivelului enzimelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatică	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	--	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	--	--	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune		Mai puțin frecvente		
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie		Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatice de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatice de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Luare în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

* Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu Imprida HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu Imprida HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvenței a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Amlodipină

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

Valsartan

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite produse medicamentoase antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, în monoterapie (valsartan), combinații cu derivați ai dihidropiridinei (amlodipina) și diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09DX01 valsartan, amlodipină și hidroclorotiazidă.

Imprida HCT asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Imprida HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de Imprida HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de Imprida HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg) la administrarea de Imprida HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) ($p < 0,0001$).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Imprida HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT₁, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

Hidroclorotiazida

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na⁺/Cl⁻, probabil prin competiția pentru situsul Cl⁻, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imprida HCT la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică lineară.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de Imprida HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartan și hidroclorotiazidei din Imprida HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

Amlodipina

Absorbție: După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare: Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Excreția: Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

Valsartan

Absorbție: După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare: Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Excreție: Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazida

Absorbție: Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție: Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

Metabolizare: Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

Eliminare: Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Populații speciale

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind populația pediatrică.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită a pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui *clearance* renal reprezintă doar 30% din *clearance*-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un *clearance* al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Din cauza componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă (Imprida HCT), nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta advers dezvoltarea Imprida HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice ureei, creșterea concentrației plasmatice a creatininei, creșterea concentrației plasmatice a potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Totuși, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, cu rezultate negative.

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detășare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare o administrare orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze echivalente, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie însoțită de creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol 4000

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid de fier, galben (E172)

Oxid de fier, roșu (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.

Mărimile ambalajului: 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate pentru utilizare în spital:

Mărimile ambalajului: 56, 98 sau 280 comprimate filmate

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 4 de cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/013-024

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

15.10.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate galbene, ovaloide, biconvexe, cu muchiiile rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VEL” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie ca trei formule cu un component, fie ca formule cu două sau un component.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza recomandată de Imprida HCT este de o tabletă pe zi, care se va lua, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Imprida HCT, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Imprida HCT trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Imprida HCT este de 10 mg/320 mg/25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Imprida HCT este contraindicată la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Datorită componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar Imprida HCT nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2.).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Experiența privind utilizarea Imprida HCT este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

Copii și adolescenți

Imprida HCT nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (pacienți cu vârste sub 18 ani) în indicația hipertensiune arterială esențială.

Mod de administrare

Imprida HCT poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi și, preferabil, dimineața.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanțele active, la alte derivate de sulfonamide, derivați ai dihidropiridinei sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau colestază.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²), anurie și pacienți dializați.
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu of hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) în cadrul unui studiu controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată și severă.

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Imprida HCT. Imprida HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după administrarea de Imprida HCT, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Modificări ale electroliților din plasmă

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu controlat cu administrare de Imprida HCT, la mulți dintre pacienți, efectele contrare ale valsartanului 320 mg și hidroclorotiazidei 25 mg asupra concentrației serice de potasiu s-au echilibrat. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Trebuie efectuate determinări periodice ale concentrației serice de electroliți pentru detectarea unui posibil dezechilibru al acestei concentrații la intervale adecvate de timp.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților plasmatici și a potasiului, la intervale adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic, mai ales la pacienți cu alți factori de risc, cum ar fi funcția renală afectată, tratamentul cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

Valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

Hidroclorotiazida

Tratamentul cu Imprida HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Imprida HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Imprida HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici (inclusiv kaliemia), creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 30 ml/min și $1,73$ m²).

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Imprida HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării Imprida HCT de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă, în timp ce amlodipina este metabolizată în proporție mare de către ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastăză, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar, Imprida HCT nu este adecvat pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispușe. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemia progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la aceste grupe de pacienți sunt limitate.

Stenoza valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoza aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază. Așadar, Imprida HCT nu este recomandat pentru această populație.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Imprida HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Imprida HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Imprida HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate.

Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Altele

Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii și astm bronșic.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate pentru Imprida HCT studii oficiale de interacțiuni cu alte medicamente. Astfel, sunt prezentate în această secțiune numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente, cunoscute pentru substanțele active individuale.

Totuși, este important să se ia în considerare faptul că Imprida HCT poate crește efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan și HCT	<i>Litiu</i>	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ECA și a tiazidelor precum hidroclorotiazidă. În ciuda lipsei de experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă de valsartan și litiu, această asociere nu este recomandată. Dacă administrarea acestei combinații este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct.4.4).
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.
	Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> [sunătoare])	Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i>) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.
	<i>Simvastatină</i>	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	<i>Dantrolen</i> (perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Valsartan și HCT	<i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS neselective</i>	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de Imprida HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	<i>Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)</i>	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	<i>Alcool etilic, barbiturice sau narcotice</i>	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.
	<i>Amantadina</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	<i>Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică</i>	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.
	<i>Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală) - Metformină</i>	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic. Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
	<i>Blocante beta-adrenergice și diazoxid</i>	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
	<i>Ciclosporina</i>	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
	<i>Medicamente citotoxice</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
	<i>Glicozide digitalice</i>	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

<i>Substanțe de contrast iodate</i>	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
<i>Rășini schimbătoare de ioni</i>	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de potasiu</i>	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (HACT), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asocieră cu combinația amlodipină/hidroclorotiazidă/valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu</i>	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepressivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.
<i>Medicamente care pot induce torsada vârfurilor</i>	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
<i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)</i>	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfipirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
<i>Metildopa</i>	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
<i>Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
<i>Alte medicamente antihipertensive</i>	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocanți, vasodilatatoare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
<i>Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)</i>	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

<i>Sărurile de calciu și vitamina D</i>	Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.
---	--

Nicio interacțiune

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan	<i>Alte substanțe</i> (cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid)	În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid. Unele dintre aceste substanțe ar putea interacționa cu componenta hidroclorotiazidă a Imprida HCT (vezi interacțiuni ale HCT).
Amlodipină	<i>Alte informații</i>	În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hydroclorotiazida

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hydroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolic și trombocitopenie.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea Imprida HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan și/sau a amlodipinei în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea de Imprida HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Imprida HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul presupune administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță a Imprida HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Imprida HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

Informații privind Imprida HCT

Siguranța Imprida HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu Imprida HCT au fost amețelile și hipotensiunea (0,7%).

Într-un studiu clinic, controlat, de 8 săptămâni, nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau neașteptate, în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de Imprida HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanului în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, se referă la Imprida HCT (amlodipină/valsartan/HCT) și amlodipină, valsartan și HCT individual.

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență			
		Imprida HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT
Tulburări hematologice și limfatic	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare

Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
Tulburări psihice	Depresie	--	--	--	Rare
	Insomnie/tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Dispoziție oscilantă	--	Mai puțin frecvente	--	
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări oculare	Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Glaucom acut cu unghi îngust	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--

Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente

Tulburări hepatobiliare	Creșterea nivelului enzimelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatică	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	--	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	--	--	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune		Mai puțin frecvente		
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie		Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatică de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Luare în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

* Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu Imprida HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu Imprida HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvenței a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Amlodipină

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

Valsartan

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite produse medicamentoase antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, în monoterapie (valsartan), combinații cu derivați ai dihidropiridinei (amlodipina) și diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09DX01 valsartan, amlodipină și hidroclorotiazidă.

Imprida HCT asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Imprida HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de Imprida HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de Imprida HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg) la administrarea de Imprida HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) ($p < 0,0001$).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Imprida HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT₁, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

Hidroclorotiazida

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na⁺/Cl⁻, probabil prin competiția pentru situsul Cl⁻, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imprida HCT la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică lineară.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de Imprida HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartan și hidroclorotiazidei din Imprida HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

Amlodipina

Absorbție: După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare: Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Excreția: Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

Valsartan

Absorbție: După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare: Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Excreție: Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazida

Absorbție: Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție: Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

Metabolizare: Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

Eliminare: Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Populații speciale

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind populația pediatrică.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită a pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui *clearance* renal reprezintă doar 30% din *clearance*-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un *clearance* al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Din cauza componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă (Imprida HCT), nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta advers dezvoltarea Imprida HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice ureei, creșterea concentrației plasmatice a creatininei, creșterea concentrației plasmatice a potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Totuși, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, cu rezultate negative.

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detășare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze echivalente, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie însoțită de creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol 4000

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid de fier, galben (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.

Mărimile ambalajului: 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate pentru utilizare în spital:

Mărimile ambalajului: 56, 98 sau 280 comprimate filmate

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 4 de cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/025-036

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

15.10.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate galben-maronii, ovaloide, biconvexe, cu muchiile rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VHL” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie ca trei formule cu un component, fie ca formule cu două sau un component.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza recomandată de Imprida HCT este de o tabletă pe zi, care se va lua, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Imprida HCT, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Imprida HCT trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Imprida HCT este de 10 mg/320 mg/25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Imprida HCT este contraindicată la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Datorită componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastă, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar Imprida HCT nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2.).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Experiența privind utilizarea Imprida HCT este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

Copii și adolescenți

Imprida HCT nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (pacienți cu vârste sub 18 ani) în indicația hipertensiune arterială esențială.

Mod de administrare

Imprida HCT poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi și, preferabil, dimineața.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanțele active, la alte derivate de sulfonamide, derivați ai dihidropiridinei sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau coleastă.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²), anurie și pacienți dializați.
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu of hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) în cadrul unui studiu controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată și severă.

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Imprida HCT. Imprida HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după administrarea de Imprida HCT, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Modificări ale electroliților din plasmă

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu controlat cu administrare de Imprida HCT, la mulți dintre pacienți, efectele contrare ale valsartanului 320 mg și hidroclorotiazidei 25 mg asupra concentrației serice de potasiu s-au echilibrat. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Trebuie efectuate determinări periodice ale concentrației serice de electroliți pentru detectarea unui posibil dezechilibru al acestei concentrații la intervale adecvate de timp.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților plasmatici și a potasiului, la intervale adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic, mai ales la pacienți cu alți factori de risc, cum ar fi funcția renală afectată, tratamentul cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

Valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

Hidroclorotiazida

Tratamentul cu Imprida HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Imprida HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Imprida HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici (inclusiv kaliemia), creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 30 ml/min și $1,73$ m²).

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Imprida HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării Imprida HCT de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă, în timp ce amlodipina este metabolizată în proporție mare de către ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar, Imprida HCT nu este adecvat pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispușe. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemia progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la aceste grupe de pacienți sunt limitate.

Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază. Așadar, Imprida HCT nu este recomandat pentru această populație.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Imprida HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Imprida HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Imprida HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate.

Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Altele

Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii și astm bronșic.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate pentru Imprida HCT studii oficiale de interacțiuni cu alte medicamente. Astfel, sunt prezentate în această secțiune numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente, cunoscute pentru substanțele active individuale.

Totuși, este important să se ia în considerare faptul că Imprida HCT poate crește efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan și HCT	<i>Litiu</i>	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ECA și a tiazidelor precum hidroclorotiazidă. În ciuda lipsei de experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă de valsartan și litiu, această asociere nu este recomandată. Dacă administrarea acestei combinații este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct.4.4).
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.
	Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> [sunătoare])	Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i>) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.
	<i>Simvastatină</i>	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	<i>Dantrolen</i> (perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Valsartan și HCT	<i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS neselective</i>	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de Imprida HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	<i>Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)</i>	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	<i>Alcool etilic, barbiturice sau narcotice</i>	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.
	<i>Amantadina</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	<i>Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică</i>	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.
	<i>Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală) - Metformină</i>	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic. Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
	<i>Blocante beta-adrenergice și diazoxid</i>	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
	<i>Ciclosporina</i>	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
	<i>Medicamente citotoxice</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
	<i>Glicozide digitalice</i>	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

<i>Substanțe de contrast iodate</i>	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
<i>Rășini schimbătoare de ioni</i>	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de potasiu</i>	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (HACT), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asocieră cu combinația amlodipină/hidroclorotiazidă/valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de potasiu.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu</i>	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauția în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.
<i>Medicamente care pot induce torsada vârfulor</i>	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfulor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
<i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)</i>	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfipirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
<i>Metildopa</i>	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
<i>Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
<i>Alte medicamente antihipertensive</i>	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocanți, vasodilatatoare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
<i>Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)</i>	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

<i>Sărurile de calciu și vitamina D</i>	Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.
---	--

Nicio interacțiune

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan	<i>Alte substanțe</i> (cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid)	În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid. Unele dintre aceste substanțe ar putea interacționa cu componenta hidroclorotiazidă a Imprida HCT (vezi interacțiuni ale HCT).
Amlodipină	<i>Alte informații</i>	În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolic și trombocitopenie.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea Imprida HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan și/sau a amlodipinei în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea de Imprida HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Imprida HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul presupune administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță a Imprida HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Imprida HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

Informații privind Imprida HCT

Siguranța Imprida HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu Imprida HCT au fost amețelile și hipotensiunea (0,7%).

Într-un studiu clinic, controlat, de 8 săptămâni, nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau neașteptate, în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de Imprida HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanului în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, se referă la Imprida HCT (amlodipină/valsartan/HCT) și amlodipină, valsartan și HCT individual.

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență			
		Imprida HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT
Tulburări hematologice și limfatic	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare

Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
Tulburări psihice	Depresie	--	--	--	Rare
	Insomnie/tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Dispoziție oscilantă	--	Mai puțin frecvente	--	
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--	
Tulburări oculare	Glaucom acut cu unghi îngust	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--

Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente

Tulburări hepatobiliare	Creșterea nivelului enzimelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatice	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	--	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	--	--	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune		Mai puțin frecvente		
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie		Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatică de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Luare în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

* Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu Imprida HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu Imprida HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvenței a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Amlodipină

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

Valsartan

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite produse medicamentoase antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, în monoterapie (valsartan), combinații cu derivați ai dihidropiridinei (amlodipina) și diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09DX01 valsartan, amlodipină și hidroclorotiazidă.

Imprida HCT asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Imprida HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de Imprida HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de Imprida HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg) la administrarea de Imprida HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) ($p < 0,0001$).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Imprida HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT₁, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

Hidroclorotiazida

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na^+/Cl^- , probabil prin competiția pentru situsul Cl^- , astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imprida HCT la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică lineară.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de Imprida HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartan și hidroclorotiazidei din Imprida HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

Amlodipina

Absorbție: După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare: Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Excreția: Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

Valsartan

Absorbție: După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare: Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Excreție: Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazida

Absorbție: Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție: Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

Metabolizare: Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

Eliminare: Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Populații speciale

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind populația pediatrică.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită a pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui *clearance* renal reprezintă doar 30% din *clearance*-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un *clearance* al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Din cauza componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă (Imprida HCT), nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta advers dezvoltarea Imprida HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice ureei, creșterea concentrației plasmatice a creatininei, creșterea concentrației plasmatice a potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Totuși, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, cu rezultate negative.

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detășare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare o administrare orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze echivalente, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie însoțită de creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol 4000
Talc
Oxid de fier, galben (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.
Mărimile ambalajului: 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.
Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate pentru utilizare în spital:
Mărimile ambalajului: 56, 98 sau 280 comprimate filmate
Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 4 de cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/037-048

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

15.10.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate galben-maronii, ovaloide, biconvexe, cu muchiiile rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VFL” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie ca trei formule cu un component, fie ca formule cu două sau un component.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza recomandată de Imprida HCT este de o tabletă pe zi, care se va lua, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Imprida HCT, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Imprida HCT trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Imprida HCT este de 10 mg/320 mg/25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Imprida HCT este contraindicată la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Datorită componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar Imprida HCT nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2.).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Experiența privind utilizarea Imprida HCT este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

Copii și adolescenți

Imprida HCT nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (pacienți cu vârste sub 18 ani) în indicația hipertensiune arterială esențială.

Mod de administrare

Imprida HCT poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi și, preferabil, dimineața.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanțele active, la alte derivate de sulfonamide, derivați ai dihidropiridinei sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau colestază.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m²), anurie și pacienți dializați.
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu of hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) în cadrul unui studiu controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată și severă.

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Imprida HCT. Imprida HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după administrarea de Imprida HCT, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Modificări ale electroliților din plasmă

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu controlat cu administrare de Imprida HCT, la mulți dintre pacienți, efectele contrare ale valsartanului 320 mg și hidroclorotiazidei 25 mg asupra concentrației serice de potasiu s-au echilibrat. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Trebuie efectuate determinări periodice ale concentrației serice de electroliți pentru detectarea unui posibil dezechilibru al acestei concentrații la intervale adecvate de timp.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților plasmatici și a potasiului, la intervale adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic, mai ales la pacienți cu alți factori de risc, cum ar fi funcția renală afectată, tratamentul cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

Valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

Hidroclorotiazida

Tratamentul cu Imprida HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Imprida HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Imprida HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici (inclusiv kaliemia), creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de Imprida HCT la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 30 ml/min și $1,73$ m²).

Stenoza arterei renale

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Imprida HCT la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării Imprida HCT de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă, în timp ce amlodipina este metabolizată în proporție mare de către ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar, Imprida HCT nu este adecvat pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispușe. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemia progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la aceste grupe de pacienți sunt limitate.

Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază. Așadar, Imprida HCT nu este recomandat pentru această populație.

Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Imprida HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Imprida HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Imprida HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Glaucom acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate.

Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

Altele

Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii și astm bronșic.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate pentru Imprida HCT studii oficiale de interacțiuni cu alte medicamente. Astfel, sunt prezentate în această secțiune numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente, cunoscute pentru substanțele active individuale.

Totuși, este important să se ia în considerare faptul că Imprida HCT poate crește efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan și HCT	<i>Litiu</i>	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul utilizării concomitente cu inhibitori ECA și a tiazidelor precum hidroclorotiazidă. În ciuda lipsei de experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă de valsartan și litiu, această asociere nu este recomandată. Dacă administrarea acestei combinații este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct.4.4).
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.
	Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> [sunătoare])	Nu există date disponibile cu privire la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i>) poate determina scăderea concentrației plasmatice de amlodipină. Amlodipina trebuie utilizată cu precauție în cazul asocierii cu inductori CYP3A4.
	<i>Simvastatină</i>	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	<i>Dantrolen</i> (perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Valsartan și HCT	<i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS neselective</i>	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de Imprida HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	<i>Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)</i>	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	<i>Alcool etilic, barbiturice sau narcotice</i>	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.
	<i>Amantadina</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	<i>Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică</i>	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.
	<i>Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală) - Metformină</i>	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic. Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
	<i>Blocante beta-adrenergice și diazoxid</i>	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
	<i>Ciclosporina</i>	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
	<i>Medicamente citotoxice</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
	<i>Glicozide digitalice</i>	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

<i>Substanțe de contrast iodate</i>	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
<i>Rășini schimbătoare de ioni</i>	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de potasiu</i>	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (HACT), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asociere cu combinația amlodipină/hidroclorotiazidă/valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de potasiu.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu</i>	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.
<i>Medicamente care pot induce torsada vârfurilor</i>	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
<i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)</i>	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfipirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
<i>Metildopa</i>	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
<i>Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
<i>Alte medicamente antihipertensive</i>	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocanți, vasodilatatoare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
<i>Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)</i>	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoconstrictoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

<i>Sărurile de calciu și vitamina D</i>	Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.
---	--

Nicio interacțiune

Componentă individuală a Imprida HCT	Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare	Efectul interacțiunii cu alte medicamente
Valsartan	<i>Alte substanțe</i> (cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid)	În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid. Unele dintre aceste substanțe ar putea interacționa cu componenta hidroclorotiazidă a Imprida HCT (vezi interacțiuni ale HCT).
Amlodipină	<i>Alte informații</i>	În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hydroclorotiazida

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hydroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolic și trombocitopenie.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea Imprida HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan și/sau a amlodipinei în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea de Imprida HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Imprida HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul presupune administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidelor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță a Imprida HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Imprida HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

Informații privind Imprida HCT

Siguranța Imprida HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu Imprida HCT au fost amețelile și hipotensiunea (0,7%).

Într-un studiu clinic, controlat, de 8 săptămâni, nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau neașteptate, în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de Imprida HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanului în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, se referă la Imprida HCT (amlodipină/valsartan/HCT) și amlodipină, valsartan și HCT individual.

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență			
		Imprida HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT
Tulburări hematologice și limfatic	Agranulocitoză, supresia măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare

Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
Tulburări psihice	Depresie	--	--	--	Rare
	Insomnie/tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Dispoziție oscilantă	--	Mai puțin frecvente	--	
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--	
Tulburări oculare	Glaucom acut cu unghi îngust	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--

Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente

Tulburări hepatobiliare	Creșterea nivelului enzimelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatică	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	--	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	--	--	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune		Mai puțin frecvente		
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie		Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatică de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Luare în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

* Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu Imprida HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Tratament

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu Imprida HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvenței a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Amlodipină

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

Valsartan

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite produse medicamentoase antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, în monoterapie (valsartan), combinații cu derivați ai dihidropiridinei (amlodipina) și diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă), codul ATC: C09DX01 valsartan, amlodipină și hidroclorotiazidă.

Imprida HCT asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Imprida HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de Imprida HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de Imprida HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg) la administrarea de Imprida HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) ($p < 0,0001$).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

Amlodipină

Componenta amlodipină din Imprida HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatiche ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatiche se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT₁, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

Hidroclorotiazida

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na⁺/Cl⁻, probabil prin competiția pentru situsul Cl⁻, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Imprida HCT la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică lineară.

Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de Imprida HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartan și hidroclorotiazidei din Imprida HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

Amlodipina

Absorbție: După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare: Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Excreția: Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

Valsartan

Absorbție: După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare: Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Excreție: Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazida

Absorbție: Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

Distribuție: Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

Metabolizare: Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

Eliminare: Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

Populații speciale

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind populația pediatrică.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită a pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui *clearance* renal reprezintă doar 30% din *clearance*-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Imprida HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un *clearance* al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Din cauza componentei valsartan, Imprida HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă (Imprida HCT), nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta advers dezvoltarea Imprida HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice ureei, creșterea concentrației plasmatice a creatininei, creșterea concentrației plasmatice a potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Totuși, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, cu rezultate negative.

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detășare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare o administrare orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze echivalente, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie însoțită de creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol 4000
Talc
Oxid de fier, gaben (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.
Mărimile ambalajului: 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.
Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate pentru utilizare în spital:
Mărimile ambalajului: 56, 98 sau 280 comprimate filmate
Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 4 de cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/049-060

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

15.10.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

Produsul medicinal nu este autorizat

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma inclusă în modulul 1.8.1 al Autorizării de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
280 comprimate filmate
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/001	14 comprimate filmate
EU/1/09/570/002	28 comprimate filmate
EU/1/09/570/003	30 comprimate filmate
EU/1/09/570/004	56 comprimate filmate
EU/1/09/570/005	90 comprimate filmate
EU/1/09/570/006	98 comprimate filmate
EU/1/09/570/007	280 comprimate filmate
EU/1/09/570/008	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/009	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/010	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
70 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/012	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/011	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate filmate.
Ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/012	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/011	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
280 comprimate filmate
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/013	14 comprimate filmate
EU/1/09/570/014	28 comprimate filmate
EU/1/09/570/015	30 comprimate filmate
EU/1/09/570/016	56 comprimate filmate
EU/1/09/570/017	90 comprimate filmate
EU/1/09/570/018	98 comprimate filmate
EU/1/09/570/019	280 comprimate filmate
EU/1/09/570/020	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/021	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/022	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
70 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/024	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/023	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate filmate.
Ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/024	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/023	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
280 comprimate filmate
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/025	14 comprimate filmate
EU/1/09/570/026	28 comprimate filmate
EU/1/09/570/027	30 comprimate filmate
EU/1/09/570/028	56 comprimate filmate
EU/1/09/570/029	90 comprimate filmate
EU/1/09/570/030	98 comprimate filmate
EU/1/09/570/031	280 comprimate filmate
EU/1/09/570/032	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/033	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/034	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
70 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/036	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/035	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate filmate.
Ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/036	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/035	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
280 comprimate filmate
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/037	14 comprimate filmate
EU/1/09/570/038	28 comprimate filmate
EU/1/09/570/039	30 comprimate filmate
EU/1/09/570/040	56 comprimate filmate
EU/1/09/570/041	90 comprimate filmate
EU/1/09/570/042	98 comprimate filmate
EU/1/09/570/043	280 comprimate filmate
EU/1/09/570/044	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/045	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/046	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
70 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/048	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/047	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate filmate.
Ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/048	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/047	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
280 comprimate filmate
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/049	14 comprimate filmate
EU/1/09/570/050	28 comprimate filmate
EU/1/09/570/051	30 comprimate filmate
EU/1/09/570/052	56 comprimate filmate
EU/1/09/570/053	90 comprimate filmate
EU/1/09/570/054	98 comprimate filmate
EU/1/09/570/055	280 comprimate filmate
EU/1/09/570/056	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/057	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/570/058	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.
70 comprimate filmate
Componentă a unui ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PASTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/060	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/059	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

280 comprimate filmate
Ambalaj colectiv care conține 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate filmate.
Ambalaj colectiv care conține 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/570/060	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/570/059	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Imprida HCT și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Imprida HCT
3. Cum să utilizați Imprida HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imprida HCT
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IMPRIDA HCT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Imprida HCT comprimate conține trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocați ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de substanțe denumite „diuretice tiazidice”. Hidroclorotiazida crește volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Ca rezultat al tuturor celor trei mecanisme, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Imprida HCT este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți care iau deja amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă și care pot beneficia de avantajul de a lua un comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Nu utilizați Imprida HCT

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite Imprida HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, derivați din sulfonamide (medicamente folosite pentru tratarea infecțiilor pulmonare sau infecțiile urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale Imprida HCT (vezi pct. 6, „Ce conține Imprida HCT”). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de boală a ficatului, distrugerea canalelor biliare mici din interiorul ficatului (ciroză biliară) care conduc la acumularea bilei în ficat (colestază).
- dacă aveți probleme renale **grave** sau dacă faceți dializă.
- dacă nu puteți produce urină (anurie).
- dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
- dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului.
- dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele prezentate mai sus, nu utilizați Imprida HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Imprida HCT

- dacă aveți o concentrație scăzută de potasiu sau magneziu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii).
- dacă aveți concentrații scăzute de sodiu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii).
- dacă aveți o concentrație crescută de calciu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt greață, vărsături, constipație, durere stomacală, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme).
- dacă luați medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiu și heparină. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat cantitatea de potasiu din sânge.
- dacă aveți probleme renale, ați suferit un transplant renal sau vi s-a spus că suferiți de îngustarea arterei renale.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o afecțiune a arterei coronare, mai ales dacă luați doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg)
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală”) sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată.
- dacă suferiți de o afecțiune denumită lupus eritematos sistemic (denumită și „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.

- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială (un tip de medicamente denumite „medicamente pentru eliminarea apei”), mai ales dacă suferiți de astm și alergii.
- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă aveți amețeli și/sau senzație de leșin în timpul tratamentului cu Imprida HCT, informați imediat medicul.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la o săptămână de la administrarea Imprida HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de utilizarea Exforge.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Nu se recomandă utilizarea Imprida HCT de către copii și adolescenți sub 18 ani.

Imprida HCT și utilizarea de către persoanele vârstnice (65 de ani și peste)

Imprida HCT poate fi utilizat de persoane de 65 de ani și peste, la aceeași doză ca pentru ceilalți adulți și în același mod în care au luat cele trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Pacienților vârstnici, mai ales celor cărora li se administrează doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), trebuie să li se verifice regulat tensiunea arterială.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să schimbe doza sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă folosiți oricare dintre medicamentele enumerate mai jos:

A nu se administra cu:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și hepatică.

Trebuie administrate cu precauție:

- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de virusi);
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- medicamente anticonvulsivante și medicamente de stabilizarea dispoziției folosite pentru tratarea epilepsiei și afecțiunii bipolare (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- ciclosporină (medicament folosit la transplant pentru a evita respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu: artrită reumatoidă sau dermatită atopică);

- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge (beta blocante, diazoxidă);
- medicamente care pot induce „torsada vârfulor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea concentrația de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt adrenalina sau noradrenalina;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente folosite pentru tratarea ulcerăției și inflamației esofagiene (carbenoxolonă);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori Cox-2);
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- nitroglicerina și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- alte medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, inclusiv metildopa;
- rifampicină (folosită, de exemplu, pentru tratarea tuberculozei);
- sunătoare;
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- vitamina D și săruri de calciu.

Discutați cu medicul înainte de consumul de alcool etilic. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale și/sau poate crește riscul de a vă simți mai amețit sau de a avea senzație de leșin.

Utilizarea Imprida HCT împreună cu alimente și băuturi

Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele care iau Exforge HCT deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprevizibilă a efectului Exforge HCT de reducere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Imprida HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Imprida HCT. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Imprida HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ca și cu multe alte medicamente folosite pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, acest medicament vă poate produce senzații de amețală. Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

Doza uzuală de Imprida HCT este de **un comprimat** pe zi.

- Este ideal să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Nu luați Exforge HCT împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare sau mai mică.

Dacă utilizați mai mult Imprida HCT decât trebuie

Dacă, din greșeală, ați luat prea multe comprimate de Imprida HCT, contactați imediat un medic. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să utilizați Imprida HCT

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, luați tableta următoare la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Imprida HCT

Întreruperea definitivă a tratamentului cu Imprida HCT vă poate agrava hipertensiunea arterială. Nu încetați să vă luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Luați întotdeauna acest medicament chiar dacă vă simțiți bine.

Persoanele care au tensiunea arterială ridicată deseori nu observă semnele unei probleme. Mulți au o stare normală. Este foarte important să luați acest medicament exact cum vă recomandă medicul pentru a obține cele mai bune rezultate și pentru a reduce riscul efectelor secundare. Respectați programările la medic chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Imprida HCT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite astfel:

foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10

frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000

foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Frecvente

- amețeli
- tensiune arterială scăzută (senzație de leșin, senzație de pierdere a cunoștinței, pierderea bruscă a cunoștinței)

Mai puțin frecvente

- cantitate extrem de redusă de urină (funcție afectată a ficatului)

Rare

- sângerare spontană
- ritm cardiac neregulat
- tulburări ale ficatului

Foarte rare

- reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupțiile cutanate, mâncărime
- angioedem: umflarea feței sau buzelor sau limbii, dificultăți de respirație
- durere toracică care se înrăutățește sau nu dispare
- stare de slăbiciune, învinețire, febră și infecții frecvente
- înțepenire

Alte reacții adverse posibile la administrarea de Imprida HCT:

Frecvente

- disconfort stomacal după mese
- oboseală
- umflare
- concentrație redusă de potasiu în sânge
- cefalee
- urinare frecventă.

Mai puțin frecvente

- ritm cardiac accelerat
- senzație de vertij
- tulburări oculare
- disconfort stomacal
- durere toracică
- creșterea concentrației de uree, azot, creatinină și acid uric din sânge
- concentrație ridicată de calciu, grăsimi sau sodiu în sânge
- scăderea concentrației de potasiu din sânge
- respirație mirositoare
- diaree

- senzație de gură uscată
- grețuri
- vărsături
- durere abdominală
- luare în greutate
- pierderea apetitului
- disgeuzie
- dureri de spate
- umflarea articulațiilor
- crampe/slăbiciune/dureri musculare
- durere la nivelul extremităților
- incapacitatea de a sta în picioare sau de a merge normal
- slăbiciune
- abazie
- amețeli la ridicarea în poziție ortostatică sau după efort fizic
- lipsă de energie
- tulburări de somn
- furnicături sau amorțeală
- neuropatie
- somnolență
- pierderea bruscă, temporară, a cunoștinței
- tensiune arterială redusă la ridicarea în poziție ortostatică
- impotență
- tuse
- dispnee
- iritarea gâtului
- transpirație excesivă
- mâncărimi
- umflare, înroșire și durere la nivelul unei vene
- înroșirea pielii
- tremurat.

Cu frecvență necunoscută

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția ficatului, creșterea nivelului de potasiu din sânge, nivel redus de globule roșii.

Efecte adverse raportate la administrarea de amlodipină, valsartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie, dar care nu au fost observate la tratamentul cu Imprida HCT sau observate cu o frecvență mai ridicată:

Amlodipină

Frecvente

- palpitații
- durere abdominală
- greață
- somnolență
- bufeuri.

Mai puțin frecvente

- tinitus
- modificarea obiceiurilor intestinale
- durere
- scădere în greutate
- durere la nivelul articulațiilor
- tremor
- dispoziție oscilantă
- tulburări de urinare
- urinare în timpul nopții
- ginecomastie
- secreții nazale
- alopecie
- erupții cutanate tranzitorii
- pete purpurii pe piele
- urticarie
- depigmentare.

Foarte rare

- nivel redus al leucocitelor și trombocitelor
- ritm cardiac neregulat
- infarct
- inflamarea mucoasei stomacale sau a pancreasului, creștere exagerată gingivală, funcție anormală a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină de culoare închisă
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- hiperglicemie
- rigidizarea crescută a mușchilor
- reacție cutanată cu înroșirea și descuamarea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale
- erupție cutanată cu mâncărime
- inflamarea vaselor sanguine.

Cu frecvență necunoscută: Membre rigide și tremor la nivelul mâinilor.

Valsartan

Cu frecvență necunoscută

- număr anormal de hematii
- nivel redus al unui anumit tip de leucocite și trombocite
- creșterea concentrației de potasiu din sânge
- creșterea concentrației de creatinină din sânge
- funcție anormală a ficatului
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- durere musculară
- producție de urină redusă drastic
- mâncărime
- erupții cutanate tranzitorii
- inflamarea vaselor sanguine.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creșterea concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu din sânge
- concentrații scăzute de sodiu din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scăderea apetitului pentru alimente
- greață și vărsături
- erupții cutanate tranzitorii cu mâncărimi și alte tipuri de erupții cutanate tranzitorii
- incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție.

Rare

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- prezența de zahăr în urină
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- ritm neregulat al inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urinăde culoare închisă (anemie hemolitică)
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- pete purpurii pe piele
- boli ale rinichilor.

Foarte rare

- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întretăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică, scăderea anormală a numărului de hematii fie în vasele sanguine, fie oriunde în organism)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- durere severă în partea superioară a stomacului (inflamarea pancreasului)
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărimi, afte, dificultate la respirare sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- dificultate la respirare cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonită)
- erupție cutanată facială, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiuni gravă a pielii care conduce la erupții cutanate tranzitorii, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descuamarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută

- slăbiciune, învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- senzație de lipsă de aer
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției tranzitorii la nivelul pielii, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- febră (pirexie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IMPRIDA HCT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Imprida HCT după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se utiliza nici o cutie de Imprida HCT dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Imprida HCT

- Substanțele active din Imprida HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg. Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză; macrogol 4000; talc, dioxid de titan (E171).

Cum arată Imprida HCT și conținutul ambalajului

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate sunt albe, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VCL” pe cealaltă.

Imprida HCT este disponibil în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate, în ambalaje colective care conțin 280 de comprimate (conținând 4 cutii, fiecare conținând 70 de comprimate sau 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate) și în ambalaje colective pentru spitale care conțin 56, 98 sau 280 de comprimate în blistere cu unități dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Imprida HCT și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Imprida HCT
3. Cum să utilizați Imprida HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imprida HCT
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IMPRIDA HCT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Imprida HCT comprimate conține trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocați ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de substanțe denumite „diuretice tiazidice”. Hidroclorotiazida crește volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Ca rezultat al tuturor celor trei mecanisme, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Imprida HCT este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți care iau deja amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă și care pot beneficia de avantajul de a lua un comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Nu utilizați Imprida HCT

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite Imprida HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, derivați din sulfonamide (medicamente folosite pentru tratarea infecțiile pulmonare sau infecțiile urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale Imprida HCT (vezi pct. 6, „Ce conține Imprida HCT”). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de boală a ficatului, distrugerea canalelor biliare mici din interiorul ficatului (ciroză biliară) care conduc la acumularea bilei în ficat (colestază).
- dacă aveți probleme renale **grave** sau dacă faceți dializă.
- dacă nu puteți produce urină (anurie).
- dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
- dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului.
- dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele prezentate mai sus, nu utilizați Imprida HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Imprida HCT

- dacă aveți o concentrație scăzută de potasiu sau magneziu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii).
- dacă aveți concentrații scăzute de sodiu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii).
- dacă aveți o concentrație crescută de calciu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt greață, vărsături, constipație, durere stomacală, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme).
- dacă luați medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiu și heparină. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat cantitatea de potasiu din sânge.
- dacă aveți probleme renale, ați suferit un transplant renal sau vi s-a spus că suferiți de îngustarea arterei renale.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o afecțiune a arterei coronare, mai ales dacă luați doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg)
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală”) sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată.
- dacă suferiți de o afecțiune denumită lupus eritematos sistemic (denumită și „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.

- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială (un tip de medicamente denumite „medicamente pentru eliminarea apei”), mai ales dacă suferiți de astm și alergii.
- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă aveți amețeli și/sau senzație de leșin în timpul tratamentului cu Imprida HCT, informați imediat medicul.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la o săptămână de la administrarea Imprida HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de utilizarea Exforge.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Nu se recomandă utilizarea Imprida HCT de către copii și adolescenți sub 18 ani.

Imprida HCT și utilizarea de către persoanele vârstnice (65 de ani și peste)

Imprida HCT poate fi utilizat de persoane de 65 de ani și peste, la aceeași doză ca pentru ceilalți adulți și în același mod în care au luat cele trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Pacienților vârstnici, mai ales celor cărora li se administrează doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), trebuie să li se verifice regulat tensiunea arterială.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să schimbe doza sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă folosiți oricare dintre medicamentele enumerate mai jos:

A nu se administra cu:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și hepatică.

Trebuie administrate cu precauție:

- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de virusi);
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- medicamente anticonvulsivante și medicamente de stabilizarea dispoziției folosite pentru tratarea epilepsiei și afecțiunii bipolare (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- ciclosporină (medicament folosit la transplant pentru a evita respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu: artrită reumatoidă sau dermatită atopică);

- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosfamidă;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge (beta blocante, diazoxidă);
- medicamente care pot induce „torsada vârfulor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea concentrația de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt adrenalina sau noradrenalina;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente folosite pentru tratarea ulcerăției și inflamației esofagiene (carbenoxolonă);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori Cox-2);
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- nitroglicerina și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- alte medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, inclusiv metildopa;
- rifampicină (folosită, de exemplu, pentru tratarea tuberculozei);
- sunătoare;
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- vitamina D și săruri de calciu.

Discutați cu medicul înainte de consumul de alcool etilic. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale și/sau poate crește riscul de a vă simți mai amețit sau de a avea senzație de leșin.

Utilizarea Imprida HCT împreună cu alimente și băuturi

Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele care iau Exforge HCT deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprevizibilă a efectului Exforge HCT de reducere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Imprida HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Imprida HCT. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Imprida HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ca și cu multe alte medicamente folosite pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, acest medicament vă poate produce senzații de amețală. Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

Doza uzuală de Imprida HCT este de **un comprimat** pe zi.

- Este ideal să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Nu luați Exforge HCT împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare sau mai mică.

Dacă utilizați mai mult Imprida HCT decât trebuie

Dacă, din greșeală, ați luat prea multe comprimate de Imprida HCT, contactați imediat un medic. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să utilizați Imprida HCT

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, luați tableta următoare la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Imprida HCT

Întreruperea definitivă a tratamentului cu Imprida HCT vă poate agrava hipertensiunea arterială. Nu încetați să vă luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Luați întotdeauna acest medicament chiar dacă vă simțiți bine.

Persoanele care au tensiunea arterială ridicată deseori nu observă semnele unei probleme. Mulți au o stare normală. Este foarte important să luați acest medicament exact cum vă recomandă medicul pentru a obține cele mai bune rezultate și pentru a reduce riscul efectelor secundare. Respectați programările la medic chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Imprida HCT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite astfel:

foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10

frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000

foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Frecvente

- amețeli
- tensiune arterială scăzută (senzație de leșin, senzație de pierdere a cunoștinței, pierderea bruscă a cunoștinței)

Mai puțin frecvente

- cantitate extrem de redusă de urină (funcție afectată a ficatului)

Rare

- sângerare spontană
- ritm cardiac neregulat
- tulburări ale ficatului

Foarte rare

- reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupțiile cutanate, mâncărime
- angioedem: umflarea feței sau buzelor sau limbii, dificultăți de respirație
- durere toracică care se înrăutățește sau nu dispare
- stare de slăbiciune, învinețire, febră și infecții frecvente
- înțepenire

Alte reacții adverse posibile la administrarea de Imprida HCT:

Frecvente

- disconfort stomacal după mese
- oboseală
- umflare
- concentrație redusă de potasiu în sânge
- cefalee
- urinare frecventă.

Mai puțin frecvente

- ritm cardiac accelerat
- senzație de vertij
- tulburări oculare
- disconfort stomacal
- durere toracică
- creșterea concentrației de uree, azot, creatinină și acid uric din sânge
- concentrație ridicată de calciu, grăsimi sau sodiu în sânge
- scăderea concentrației de potasiu din sânge
- respirație mirositoare
- diaree

- senzație de gură uscată
- grețuri
- vărsături
- durere abdominală
- luare în greutate
- pierderea apetitului
- disgeuzie
- dureri de spate
- umflarea articulațiilor
- crampe/slăbiciune/dureri musculare
- durere la nivelul extremităților
- incapacitatea de a sta în picioare sau de a merge normal
- slăbiciune
- abazie
- amețeli la ridicarea în poziție ortostatică sau după efort fizic
- lipsă de energie
- tulburări de somn
- furnicături sau amorțeală
- neuropatie
- somnolență
- pierderea bruscă, temporară, a cunoștinței
- tensiune arterială redusă la ridicarea în poziție ortostatică
- impotență
- tuse
- dispnee
- iritarea gâtului
- transpirație excesivă
- mâncărimi
- umflare, înroșire și durere la nivelul unei vene
- înroșirea pielii
- tremurat.

Cu frecvență necunoscută

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția ficatului, creșterea nivelului de potasiu din sânge, nivel redus de globule roșii.

Efecte adverse raportate la administrarea de amlodipină, valsartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie, dar care nu au fost observate la tratamentul cu Imprida HCT sau observate cu o frecvență mai ridicată:

Amlodipină

Frecvente

- palpitații
- durere abdominală
- greață
- somnolență
- bufeuri.

Mai puțin frecvente

- tinitus
- modificarea obiceiurilor intestinale
- durere
- scădere în greutate
- durere la nivelul articulațiilor
- tremor
- dispoziție oscilantă
- tulburări de urinare
- urinare în timpul nopții
- ginecomastie
- secreții nazale
- alopecie
- erupții cutanate tranzitorii
- pete purpurii pe piele
- urticarie
- depigmentare.

Foarte rare

- nivel redus al leucocitelor și trombocitelor
- ritm cardiac neregulat
- infarct
- inflamarea mucoasei stomacale sau a pancreasului, creștere exagerată gingivală, funcție anormală a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină de culoare închisă
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- hiperglicemie
- rigidizarea crescută a mușchilor
- reacție cutanată cu înroșirea și descuamarea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale
- erupție cutanată cu mâncărime
- inflamarea vaselor sanguine.

Cu frecvență necunoscută: Membre rigide și tremor la nivelul mâinilor.

Valsartan

Cu frecvență necunoscută

- număr anormal de hematii
- nivel redus al unui anumit tip de leucocite și trombocite
- creșterea concentrației de potasiu din sânge
- creșterea concentrației de creatinină din sânge
- funcție anormală a ficatului
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- durere musculară
- producție de urină redusă drastic
- mâncărime
- erupții cutanate tranzitorii
- inflamarea vaselor sanguine.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creșterea concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu din sânge
- concentrații scăzute de sodiu din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scăderea apetitului pentru alimente
- greață și vărsături
- erupții cutanate tranzitorii cu mâncărimi și alte tipuri de erupții cutanate tranzitorii
- incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție.

Rare

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- prezența de zahăr în urină
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- ritm neregulat al inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urinăde culoare închisă (anemie hemolitică)
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- pete purpurii pe piele
- boli ale rinichilor.

Foarte rare

- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație înțetăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică, scăderea anormală a numărului de hematii fie în vasele sanguine, fie oriunde în organism)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- durere severă în partea superioară a stomacului (inflamarea pancreasului)
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărimi, afte, dificultate la respirare sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- dificultate la respirare cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonită)
- erupție cutanată facială, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiuni gravă a pielii care conduce la erupții cutanate tranzitorii, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descuamarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută

- slăbiciune, învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- senzație de lipsă de aer
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției tranzitorii la nivelul pielii, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- febră (pirexie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IMPRIDA HCT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Imprida HCT după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se utiliza nici o cutie de Imprida HCT dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Imprida HCT

- Substanțele active din Imprida HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg. Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză; macrogol 4000; talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fier (E172).

Cum arată Imprida HCT și conținutul ambalajului

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate sunt galbene pal, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VDL” pe cealaltă.

Imprida HCT este disponibil în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate, în ambalaje colective care conțin 280 de comprimate (conținând 4 cutii, fiecare conținând 70 de comprimate sau 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate) și în ambalaje colective pentru spitale care conțin 56, 98 sau 280 de comprimate în blistere cu unități dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Imprida HCT și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Imprida HCT
3. Cum să utilizați Imprida HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imprida HCT
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IMPRIDA HCT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Imprida HCT comprimate conține trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocați ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de substanțe denumite „diuretice tiazidice”. Hidroclorotiazida crește volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Ca rezultat al tuturor celor trei mecanisme, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Imprida HCT este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți care iau deja amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă și care pot beneficia de avantajul de a lua un comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Nu utilizați Imprida HCT

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite Imprida HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, derivați din sulfonamide (medicamente folosite pentru tratarea infecțiilor pulmonare sau infecțiile urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale Imprida HCT (vezi pct. 6, „Ce conține Imprida HCT”). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de boală a ficatului, distrugerea canalelor biliare mici din interiorul ficatului (ciroză biliară) care conduc la acumularea bilei în ficat (colestază).
- dacă aveți probleme renale **grave** sau dacă faceți dializă.
- dacă nu puteți produce urină (anurie).
- dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
- dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului.
- dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele prezentate mai sus, nu utilizați Imprida HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Imprida HCT

- dacă aveți o concentrație scăzută de potasiu sau magneziu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii).
- dacă aveți concentrații scăzute de sodiu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii).
- dacă aveți o concentrație crescută de calciu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt greață, vărsături, constipație, durere stomacală, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme).
- dacă luați medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiu și heparină. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat cantitatea de potasiu din sânge.
- dacă aveți probleme renale, ați suferit un transplant renal sau vi s-a spus că suferiți de îngustarea arterei renale.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o afecțiune a arterei coronare, mai ales dacă luați doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg)
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală”) sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată.
- dacă suferiți de o afecțiune denumită lupus eritematos sistemic (denumită și „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.

- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială (un tip de medicamente denumite „medicamente pentru eliminarea apei”), mai ales dacă suferiți de astm și alergii.
- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă aveți amețeli și/sau senzație de leșin în timpul tratamentului cu Imprida HCT, informați imediat medicul.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la o săptămână de la administrarea Imprida HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de utilizarea Exforge.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Nu se recomandă utilizarea Imprida HCT de către copii și adolescenți sub 18 ani.

Imprida HCT și utilizarea de către persoanele vârstnice (65 de ani și peste)

Imprida HCT poate fi utilizat de persoane de 65 de ani și peste, la aceeași doză ca pentru ceilalți adulți și în același mod în care au luat cele trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Pacienților vârstnici, mai ales celor cărora li se administrează doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), trebuie să li se verifice regulat tensiunea arterială.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să schimbe doza sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă folosiți oricare dintre medicamentele enumerate mai jos:

A nu se administra cu:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și hepatică.

Trebuie administrate cu precauție:

- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de virusi);
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- medicamente anticonvulsivante și medicamente de stabilizarea dispoziției folosite pentru tratarea epilepsiei și afecțiunii bipolare (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- ciclosporină (medicament folosit la transplant pentru a evita respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu: artrită reumatoidă sau dermatită atopică);

- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosfamidă;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge (beta blocante, diazoxidă);
- medicamente care pot induce „torsada vârfulor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea concentrația de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt adrenalina sau noradrenalina;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente folosite pentru tratarea ulcerăției și inflamației esofagiene (carbenoxolonă);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2);
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- nitroglicerina și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- alte medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, inclusiv metildopa;
- rifampicină (folosită, de exemplu, pentru tratarea tuberculozei);
- sunătoare;
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- vitamina D și săruri de calciu.

Discutați cu medicul înainte de consumul de alcool etilic. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale și/sau poate crește riscul de a vă simți mai amețit sau de a avea senzație de leșin.

Utilizarea Imprida HCT împreună cu alimente și băuturi

Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele care iau Exforge HCT deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprezvizibilă a efectului Exforge HCT de reducere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Imprida HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Imprida HCT. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Imprida HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ca și cu multe alte medicamente folosite pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, acest medicament vă poate produce senzații de amețeală. Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

Doza uzuală de Imprida HCT este de **un comprimat** pe zi.

- Este ideal să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Nu luați Exforge HCT împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare sau mai mică.

Dacă utilizați mai mult Imprida HCT decât trebuie

Dacă, din greșeală, ați luat prea multe comprimate de Imprida HCT, contactați imediat un medic. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să utilizați Imprida HCT

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, luați tableta următoare la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Imprida HCT

Întreruperea definitivă a tratamentului cu Imprida HCT vă poate agrava hipertensiunea arterială. Nu încetați să vă luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Luați întotdeauna acest medicament chiar dacă vă simțiți bine.

Persoanele care au tensiunea arterială ridicată deseori nu observă semnele unei probleme. Mulți au o stare normală. Este foarte important să luați acest medicament exact cum vă recomandă medicul pentru a obține cele mai bune rezultate și pentru a reduce riscul efectelor secundare. Respectați programările la medic chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Imprida HCT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite astfel:

foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10

frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000

foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Frecvente

- amețeli
- tensiune arterială scăzută (senzație de leșin, senzație de pierdere a cunoștinței, pierderea bruscă a cunoștinței)

Mai puțin frecvente

- cantitate extrem de redusă de urină (funcție afectată a ficatului)

Rare

- sângerare spontană
- ritm cardiac neregulat
- tulburări ale ficatului

Foarte rare

- reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupțiile cutanate, mâncărime
- angioedem: umflarea feței sau buzelor sau limbii, dificultăți de respirație
- durere toracică care se înrăutățește sau nu dispare
- stare de slăbiciune, învinețire, febră și infecții frecvente
- înțepenire

Alte reacții adverse posibile la administrarea de Imprida HCT:

Frecvente

- disconfort stomacal după mese
- oboseală
- umflare
- concentrație redusă de potasiu în sânge
- cefalee
- urinare frecventă.

Mai puțin frecvente

- ritm cardiac accelerat
- senzație de vertij
- tulburări oculare
- disconfort stomacal
- durere toracică
- creșterea concentrației de uree, azot, creatinină și acid uric din sânge
- concentrație ridicată de calciu, grăsimi sau sodiu în sânge
- scăderea concentrației de potasiu din sânge
- respirație mirositoare
- diaree

- senzație de gură uscată
- grețuri
- vărsături
- durere abdominală
- luare în greutate
- pierderea apetitului
- disgeuzie
- dureri de spate
- umflarea articulațiilor
- crampe/slăbiciune/dureri musculare
- durere la nivelul extremităților
- incapacitatea de a sta în picioare sau de a merge normal
- slăbiciune
- abazie
- amețeli la ridicarea în poziție ortostatică sau după efort fizic
- lipsă de energie
- tulburări de somn
- furnicături sau amorțeală
- neuropatie
- somnolență
- pierderea bruscă, temporară, a cunoștinței
- tensiune arterială redusă la ridicarea în poziție ortostatică
- impotență
- tuse
- dispnee
- iritarea gâtului
- transpirație excesivă
- mâncărimi
- umflare, înroșire și durere la nivelul unei vene
- înroșirea pielii
- tremurat.

Cu frecvență necunoscută

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția ficatului, creșterea nivelului de potasiu din sânge, nivel redus de globule roșii.

Efecte adverse raportate la administrarea de amlodipină, valsartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie, dar care nu au fost observate la tratamentul cu Imprida HCT sau observate cu o frecvență mai ridicată:

Amlodipină

Frecvente

- palpitații
- durere abdominală
- greață
- somnolență
- bufeuri.

Mai puțin frecvente

- tinitus
- modificarea obiceiurilor intestinale
- durere
- scădere în greutate
- durere la nivelul articulațiilor
- tremor
- dispoziție oscilantă
- tulburări de urinare
- urinare în timpul nopții
- ginecomastie
- secreții nazale
- alopecie
- erupții cutanate tranzitorii
- pete purpurii pe piele
- urticarie
- depigmentare.

Foarte rare

- nivel redus al leucocitelor și trombocitelor
- ritm cardiac neregulat
- infarct
- inflamarea mucoasei stomacale sau a pancreasului, creștere exagerată gingivală, funcție anormală a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină de culoare închisă
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- hiperglicemie
- rigidizarea crescută a mușchilor
- reacție cutanată cu înroșirea și descuamarea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale
- erupție cutanată cu mâncărime
- inflamarea vaselor sanguine.

Cu frecvență necunoscută: Membre rigide și tremor la nivelul mâinilor.

Valsartan

Cu frecvență necunoscută

- număr anormal de hematii
- nivel redus al unui anumit tip de leucocite și trombocite
- creșterea concentrației de potasiu din sânge
- creșterea concentrației de creatinină din sânge
- funcție anormală a ficatului
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- durere musculară
- producție de urină redusă drastic
- mâncărime
- erupții cutanate tranzitorii
- inflamarea vaselor sanguine.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creșterea concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu din sânge
- concentrații scăzute de sodiu din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scăderea apetitului pentru alimente
- greață și vărsături
- erupții cutanate tranzitorii cu mâncărimi și alte tipuri de erupții cutanate tranzitorii
- incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție.

Rare

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- prezența de zahăr în urină
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- ritm neregulat al inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urinăde culoare închisă (anemie hemolitică)
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- pete purpurii pe piele
- boli ale rinichilor.

Foarte rare

- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație înțetăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică, scăderea anormală a numărului de hematii fie în vasele sanguine, fie oriunde în organism)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- durere severă în partea superioară a stomacului (inflamarea pancreasului)
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărimi, afte, dificultate la respirare sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- dificultate la respirare cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonită)
- erupție cutanată facială, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care conduce la erupții cutanate tranzitorii, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descumarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută

- slăbiciune, învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- senzație de lipsă de aer
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției tranzitorii la nivelul pielii, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- febră (pirexie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IMPRIDA HCT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Imprida HCT după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se utiliza nici o cutie de Imprida HCT dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Imprida HCT

- Substanțele active din Imprida HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg. Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă; dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză; macrogol 4000; talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172).

Cum arată Imprida HCT și conținutul ambalajului

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate sunt are galbene, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VEL” pe cealaltă.

Imprida HCT este disponibil în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate, în ambalaje colective care conțin 280 de comprimate (conținând 4 cutii, fiecare conținând 70 de comprimate sau 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate) și în ambalaje colective pentru spitale care conțin 56, 98 sau 280 de comprimate în blistere cu unități dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Imprida HCT și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Imprida HCT
3. Cum să utilizați Imprida HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imprida HCT
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IMPRIDA HCT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Imprida HCT comprimate conține trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocați ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de substanțe denumite „diuretice tiazidice”. Hidroclorotiazida crește volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Ca rezultat al tuturor celor trei mecanisme, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Imprida HCT este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți care iau deja amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă și care pot beneficia de avantajul de a lua un comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Nu utilizați Imprida HCT

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite Imprida HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, derivați din sulfonamide (medicamente folosite pentru tratarea infecțiile pulmonare sau infecțiile urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale Imprida HCT (vezi pct. 6, „Ce conține Imprida HCT”). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de boală a ficatului, distrugerea canalelor biliare mici din interiorul ficatului (ciroză biliară) care conduc la acumularea bilei în ficat (colestază).
- dacă aveți probleme renale **grave** sau dacă faceți dializă.
- dacă nu puteți produce urină (anurie).
- dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
- dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului.
- dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele prezentate mai sus, nu utilizați Imprida HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Imprida HCT

- dacă aveți o concentrație scăzută de potasiu sau magneziu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii).
- dacă aveți concentrații scăzute de sodiu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii).
- dacă aveți o concentrație crescută de calciu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt greață, vărsături, constipație, durere stomacală, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme).
- dacă luați medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiu și heparină. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat cantitatea de potasiu din sânge.
- dacă aveți probleme renale, ați suferit un transplant renal sau vi s-a spus că suferiți de îngustarea arterei renale.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o afecțiune a arterei coronare, mai ales dacă luați doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg)
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală”) sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată.
- dacă suferiți de o afecțiune denumită lupus eritematos sistemic (denumită și „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.

- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială (un tip de medicamente denumite „medicamente pentru eliminarea apei”), mai ales dacă suferiți de astm și alergii.
- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă aveți amețeli și/sau senzație de leșin în timpul tratamentului cu Imprida HCT, informați imediat medicul.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la o săptămână de la administrarea Imprida HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de utilizarea Exforge.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Nu se recomandă utilizarea Imprida HCT de către copii și adolescenți sub 18 ani.

Imprida HCT și utilizarea de către persoanele vârstnice (65 de ani și peste)

Imprida HCT poate fi utilizat de persoane de 65 de ani și peste, la aceeași doză ca pentru ceilalți adulți și în același mod în care au luat cele trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Pacienților vârstnici, mai ales celor cărora li se administrează doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), trebuie să li se verifice regulat tensiunea arterială.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să schimbe doza sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă folosiți oricare dintre medicamentele enumerate mai jos:

A nu se administra cu:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și hepatică.

Trebuie administrate cu precauție:

- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de virusi);
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- medicamente anticonvulsivante și medicamente de stabilizarea dispoziției folosite pentru tratarea epilepsiei și afecțiunii bipolare (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- ciclosporină (medicament folosit la transplant pentru a evita respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu: artrită reumatoidă sau dermatită atopică);

- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge (beta blocante, diazoxidă);
- medicamente care pot induce „torsada vârfulor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea concentrația de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt adrenalina sau noradrenalina;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente folosite pentru tratarea ulcerăției și inflamației esofagiene (carbenoxolonă);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (inhibitori Cox-2);
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- nitroglicerina și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- alte medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, inclusiv metildopa;
- rifampicină (folosită, de exemplu, pentru tratarea tuberculozei);
- sunătoare;
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- vitamina D și săruri de calciu.

Discutați cu medicul înainte de consumul de alcool etilic. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale și/sau poate crește riscul de a vă simți mai amețit sau de a avea senzație de leșin.

Utilizarea Imprida HCT împreună cu alimente și băuturi

Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele care iau Exforge HCT deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprevizibilă a efectului Exforge HCT de reducere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Imprida HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Imprida HCT. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Imprida HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ca și cu multe alte medicamente folosite pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, acest medicament vă poate produce senzații de amețală. Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

Doza uzuală de Imprida HCT este de **un comprimat** pe zi.

- Este ideal să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Nu luați Exforge HCT împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare sau mai mică.

Dacă utilizați mai mult Imprida HCT decât trebuie

Dacă, din greșală, ați luat prea multe comprimate de Imprida HCT, contactați imediat un medic. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să utilizați Imprida HCT

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, luați tableta următoare la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Imprida HCT

Întreruperea definitivă a tratamentului cu Imprida HCT vă poate agrava hipertensiunea arterială. Nu încetați să vă luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Luați întotdeauna acest medicament chiar dacă vă simțiți bine.

Persoanele care au tensiunea arterială ridicată deseori nu observă semnele unei probleme. Mulți au o stare normală. Este foarte important să luați acest medicament exact cum vă recomandă medicul pentru a obține cele mai bune rezultate și pentru a reduce riscul efectelor secundare. Respectați programările la medic chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Imprida HCT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite astfel:

foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10

frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000

foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Frecvente

- amețeli
- tensiune arterială scăzută (senzație de leșin, senzație de pierdere a cunoștinței, pierderea bruscă a cunoștinței)

Mai puțin frecvente

- cantitate extrem de redusă de urină (funcție afectată a ficatului)

Rare

- sângerare spontană
- ritm cardiac neregulat
- tulburări ale ficatului

Foarte rare

- reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupțiile cutanate, mâncărime
- angioedem: umflarea feței sau buzelor sau limbii, dificultăți de respirație
- durere toracică care se înrăutățește sau nu dispare
- stare de slăbiciune, învinețire, febră și infecții frecvente
- înțepenire

Alte reacții adverse posibile la administrarea de Imprida HCT:

Frecvente

- disconfort stomacal după mese
- oboseală
- umflare
- concentrație redusă de potasiu în sânge
- cefalee
- urinare frecventă.

Mai puțin frecvente

- ritm cardiac accelerat
- senzație de vertij
- tulburări oculare
- disconfort stomacal
- durere toracică
- creșterea concentrației de uree, azot, creatinină și acid uric din sânge
- concentrație ridicată de calciu, grăsimi sau sodiu în sânge
- scăderea concentrației de potasiu din sânge
- respirație mirositoare
- diaree

- senzație de gură uscată
- grețuri
- vărsături
- durere abdominală
- luare în greutate
- pierderea apetitului
- disgeuzie
- dureri de spate
- umflarea articulațiilor
- crampe/slăbiciune/dureri musculare
- durere la nivelul extremităților
- incapacitatea de a sta în picioare sau de a merge normal
- slăbiciune
- abazie
- amețeli la ridicarea în poziție ortostatică sau după efort fizic
- lipsă de energie
- tulburări de somn
- furnicături sau amorțeală
- neuropatie
- somnolență
- pierderea bruscă, temporară, a cunoștinței
- tensiune arterială redusă la ridicarea în poziție ortostatică
- impotență
- tuse
- dispnee
- iritarea gâtului
- transpirație excesivă
- mâncărimi
- umflare, înroșire și durere la nivelul unei vene
- înroșirea pielii
- tremurat.

Cu frecvență necunoscută

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția ficatului, creșterea nivelului de potasiu din sânge, nivel redus de globule roșii.

Efecte adverse raportate la administrarea de amlodipină, valsartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie, dar care nu au fost observate la tratamentul cu Imprida HCT sau observate cu o frecvență mai ridicată:

Amlodipină

Frecvente

- palpitații
- durere abdominală
- greață
- somnolență
- bufeuri.

Mai puțin frecvente

- tinitus
- modificarea obiceiurilor intestinale
- durere
- scădere în greutate
- durere la nivelul articulațiilor
- tremor
- dispoziție oscilantă
- tulburări de urinare
- urinare în timpul nopții
- ginecomastie
- secreții nazale
- alopecie
- erupții cutanate tranzitorii
- pete purpurii pe piele
- urticarie
- depigmentare.

Foarte rare

- nivel redus al leucocitelor și trombocitelor
- ritm cardiac neregulat
- infarct
- inflamarea mucoasei stomacale sau a pancreasului, creștere exagerată gingivală, funcție anormală a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină de culoare închisă
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- hiperglicemie
- rigidizarea crescută a mușchilor
- reacție cutanată cu înroșirea și descuamarea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale
- erupție cutanată cu mâncărime
- inflamarea vaselor sanguine.

Cu frecvență necunoscută: Membre rigide și tremor la nivelul mâinilor.

Valsartan

Cu frecvență necunoscută

- număr anormal de hematii
- nivel redus al unui anumit tip de leucocite și trombocite
- creșterea concentrației de potasiu din sânge
- creșterea concentrației de creatinină din sânge
- funcție anormală a ficatului
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- durere musculară
- producție de urină redusă drastic
- mâncărime
- erupții cutanate tranzitorii
- inflamarea vaselor sanguine.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creșterea concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu din sânge
- concentrații scăzute de sodiu din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scăderea apetitului pentru alimente
- greață și vărsături
- erupții cutanate tranzitorii cu mâncărimi și alte tipuri de erupții cutanate tranzitorii
- incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție.

Rare

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- prezența de zahăr în urină
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- ritm neregulat al inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urinăde culoare închisă (anemie hemolitică)
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- pete purpurii pe piele
- boli ale rinichilor.

Foarte rare

- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întrerăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică, scăderea anormală a numărului de hematii fie în vasele sanguine, fie oriunde în organism)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- durere severă în partea superioară a stomacului (inflamarea pancreasului)
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărimi, afte, dificultate la respirare sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- dificultate la respirare cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonită)
- erupție cutanată facială, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care conduce la erupții cutanate tranzitorii, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descumarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută

- slăbiciune, învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- senzație de lipsă de aer
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției tranzitorii la nivelul pielii, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- febră (pirexie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să sunați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IMPRIDA HCT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Imprida HCT după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se utiliza nici o cutie de Imprida HCT dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Imprida HCT

- Substanțele active din Imprida HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg. Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; cros повідonă; dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză; macrogol 4000; talc, oxid galben de fer (E172).

Cum arată Imprida HCT și conținutul ambalajului

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate sunt galben-maronii, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VHL” pe cealaltă.

Imprida HCT este disponibil în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate, în ambalaje colective care conțin 280 de comprimate (conținând 4 cutii, fiecare conținând 70 de comprimate sau 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate) și în ambalaje colective pentru spitale care conțin 56, 98 sau 280 de comprimate în blistere cu unități dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Imprida HCT și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Imprida HCT
3. Cum să utilizați Imprida HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imprida HCT
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE IMPRIDA HCT ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Imprida HCT comprimate conține trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocați ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de substanțe denumite „diuretice tiazidice”. Hidroclorotiazida crește volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Ca rezultat al tuturor celor trei mecanisme, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Imprida HCT este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți care iau deja amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă și care pot beneficia de avantajul de a lua un comprimat care conține toate cele trei substanțe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Nu utilizați Imprida HCT

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite Imprida HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
- dacă sunteți **alergic** (hipersensibil) la amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, derivați din sulfonamide (medicamente folosite pentru tratarea infecțiilor pulmonare sau infecțiile urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale Imprida HCT (vezi pct. 6, „Ce conține Imprida HCT”). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de boală a ficatului, distrugerea canalelor biliare mici din interiorul ficatului (ciroză biliară) care conduc la acumularea bilei în ficat (colestază).
- dacă aveți probleme renale **grave** sau dacă faceți dializă.
- dacă nu puteți produce urină (anurie).
- dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului.
- dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului.
- dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele prezentate mai sus, nu utilizați Imprida HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Imprida HCT

- dacă aveți o concentrație scăzută de potasiu sau magneziu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii).
- dacă aveți concentrații scăzute de sodiu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii).
- dacă aveți o concentrație crescută de calciu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt greață, vărsături, constipație, durere stomacală, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme).
- dacă luați medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiu și heparină. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat cantitatea de potasiu din sânge.
- dacă aveți probleme renale, ați suferit un transplant renal sau vi s-a spus că suferiți de îngustarea arterei renale.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o afecțiune a arterei coronare, mai ales dacă luați doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg)
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală”) sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Imprida HCT nu este recomandată.
- dacă suferiți de o afecțiune denumită lupus eritematos sistemic (denumită și „lupus” sau „LES”).
- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.

- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială (un tip de medicamente denumite „medicamente pentru eliminarea apei”), mai ales dacă suferiți de astm și alergii.
- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă aveți amețeli și/sau senzație de leșin în timpul tratamentului cu Imprida HCT, informați imediat medicul.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la o săptămână de la administrarea Imprida HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de utilizarea Exforge.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă în peste 3 luni deoarece poate provoca efecte grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în acest stadiu (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Nu se recomandă utilizarea Imprida HCT de către copii și adolescenți sub 18 ani.

Imprida HCT și utilizarea de către persoanele vârstnice (65 de ani și peste)

Imprida HCT poate fi utilizat de persoane de 65 de ani și peste, la aceeași doză ca pentru ceilalți adulți și în același mod în care au luat cele trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Pacienților vârstnici, mai ales celor cărora li se administrează doza maximă de Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), trebuie să li se verifice regulat tensiunea arterială.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să schimbe doza sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă folosiți oricare dintre medicamentele enumerate mai jos:

A nu se administra cu:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și hepatică.

Trebuie administrate cu precauție:

- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de virusi);
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- medicamente anticonvulsivante și medicamente de stabilizarea dispoziției folosite pentru tratarea epilepsiei și afecțiunii bipolare (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- ciclosporină (medicament folosit la transplant pentru a evita respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu: artrită reumatoidă sau dermatită atopică);

- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge (beta blocante, diazoxidă);
- medicamente care pot induce „torsada vârfulor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea concentrația de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt adrenalina sau noradrenalina;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente folosite pentru tratarea ulcerăției și inflamației esofagiene (carbenoxolonă);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori Cox-2);
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- nitroglicerina și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- alte medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, inclusiv metildopa;
- rifampicină (folosită, de exemplu, pentru tratarea tuberculozei);
- sunătoare;
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- vitamina D și săruri de calciu.

Discutați cu medicul înainte de consumul de alcool etilic. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale și/sau poate crește riscul de a vă simți mai amețit sau de a avea senzație de leșin.

Utilizarea Imprida HCT împreună cu alimente și băuturi

Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele care iau Exforge HCT deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprevizibilă a efectului Exforge HCT de reducere a tensiunii arteriale.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Imprida HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Imprida HCT. Imprida HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. Imprida HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ca și cu multe alte medicamente folosite pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, acest medicament vă poate produce senzații de amețală. Dacă prezentați acest simptom, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI IMPRIDA HCT

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

Doza uzuală de Imprida HCT este de **un comprimat** pe zi.

- Este ideal să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Imprida HCT cu sau fără alimente. Nu luați Exforge HCT împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare sau mai mică.

Dacă utilizați mai mult Imprida HCT decât trebuie

Dacă, din greșeală, ați luat prea multe comprimate de Imprida HCT, contactați imediat un medic. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să utilizați Imprida HCT

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, luați tableta următoare la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Imprida HCT

Întreruperea definitivă a tratamentului cu Imprida HCT vă poate agrava hipertensiunea arterială. Nu încetați să vă luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Luați întotdeauna acest medicament chiar dacă vă simțiți bine.

Persoanele care au tensiunea arterială ridicată deseori nu observă semnele unei probleme. Mulți au o stare normală. Este foarte important să luați acest medicament exact cum vă recomandă medicul pentru a obține cele mai bune rezultate și pentru a reduce riscul efectelor secundare. Respectați programările la medic chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Imprida HCT poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite astfel:

foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10

frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000

foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

Frecvente

- amețeli
- tensiune arterială scăzută (senzație de leșin, senzație de pierdere a cunoștinței, pierderea bruscă a cunoștinței)

Mai puțin frecvente

- cantitate extrem de redusă de urină (funcție afectată a ficatului)

Rare

- sângerare spontană
- ritm cardiac neregulat
- tulburări ale ficatului

Foarte rare

- reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupțiile cutanate, mâncărime
- angioedem: umflarea feței sau buzelor sau limbii, dificultăți de respirație
- durere toracică care se înrăutățește sau nu dispare
- stare de slăbiciune, învinețire, febră și infecții frecvente
- înțepenire

Alte reacții adverse posibile la administrarea de Imprida HCT:

Frecvente

- disconfort stomacal după mese
- oboseală
- umflare
- concentrație redusă de potasiu în sânge
- cefalee
- urinare frecventă.

Mai puțin frecvente

- ritm cardiac accelerat
- senzație de vertij
- tulburări oculare
- disconfort stomacal
- durere toracică
- creșterea concentrației de uree, azot, creatinină și acid uric din sânge
- concentrație ridicată de calciu, grăsimi sau sodiu în sânge
- scăderea concentrației de potasiu din sânge
- respirație mirositoare
- diaree

- senzație de gură uscată
- grețuri
- vărsături
- durere abdominală
- luare în greutate
- pierderea apetitului
- disgeuzie
- dureri de spate
- umflarea articulațiilor
- crampe/slăbiciune/dureri musculare
- durere la nivelul extremităților
- incapacitatea de a sta în picioare sau de a merge normal
- slăbiciune
- abazie
- amețeli la ridicarea în poziție ortostatică sau după efort fizic
- lipsă de energie
- tulburări de somn
- furnicături sau amorțeală
- neuropatie
- somnolență
- pierderea bruscă, temporară, a cunoștinței
- tensiune arterială redusă la ridicarea în poziție ortostatică
- impotență
- tuse
- dispnee
- iritarea gâtului
- transpirație excesivă
- mâncărimi
- umflare, înroșire și durere la nivelul unei vene
- înroșirea pielii
- tremurat.

Cu frecvență necunoscută

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția ficatului, creșterea nivelului de potasiu din sânge, nivel redus de globule roșii.

Efecte adverse raportate la administrarea de amlodipină, valsartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie, dar care nu au fost observate la tratamentul cu Imprida HCT sau observate cu o frecvență mai ridicată:

Amlodipină

Frecvente

- palpitații
- durere abdominală
- greață
- somnolență
- bufeuri.

Mai puțin frecvente

- tinitus
- modificarea obiceiurilor intestinale
- durere
- scădere în greutate
- durere la nivelul articulațiilor
- tremor
- dispoziție oscilantă
- tulburări de urinare
- urinare în timpul nopții
- ginecomastie
- secreții nazale
- alopecie
- erupții cutanate tranzitorii
- pete purpurii pe piele
- urticarie
- depigmentare.

Foarte rare

- nivel redus al leucocitelor și trombocitelor
- ritm cardiac neregulat
- infarct
- inflamarea mucoasei stomacale sau a pancreasului, creștere exagerată gingivală, funcție anormală a ficatului
- tulburare a ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină de culoare închisă
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- hiperglicemie
- rigidizarea crescută a mușchilor
- reacție cutanată cu înroșirea și descuamarea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale
- erupție cutanată cu mâncărime
- inflamarea vaselor sanguine.

Cu frecvență necunoscută: Membre rigide și tremor la nivelul mâinilor.

Valsartan

Cu frecvență necunoscută

- număr anormal de hematii
- nivel redus al unui anumit tip de leucocite și trombocite
- creșterea concentrației de potasiu din sânge
- creșterea concentrației de creatinină din sânge
- funcție anormală a ficatului
- reacție alergică, inclusiv umflarea profundă a epidermei și dificultate la respirație
- durere musculară
- producție de urină redusă drastic
- mâncărime
- erupții cutanate tranzitorii
- inflamarea vaselor sanguine.

Hidroclorotiazidă

Foarte frecvente

- concentrație scăzută de potasiu în sânge
- creșterea concentrațiilor de grăsimi din sânge.

Frecvente

- concentrații crescute de acid uric în sânge
- concentrații scăzute de magneziu din sânge
- concentrații scăzute de sodiu din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- scăderea apetitului pentru alimente
- greață și vărsături
- erupții cutanate tranzitorii cu mâncărimi și alte tipuri de erupții cutanate tranzitorii
- incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție.

Rare

- număr mic de plachete în sânge (uneori cu sângerare sau învinețire sub piele)
- prezența de zahăr în urină
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- stare de tristețe (depresie)
- ritm neregulat al inimii
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urinăde culoare închisă (anemie hemolitică)
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- pete purpurii pe piele
- boli ale rinichilor.

Foarte rare

- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație înțetăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică, scăderea anormală a numărului de hematii fie în vasele sanguine, fie oriunde în organism)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- durere severă în partea superioară a stomacului (inflamarea pancreasului)
- erupții cutanate tranzitorii, mâncărimi, afte, dificultate la respirare sau umflare, amețeli (reacții de hipersensibilitate)
- dificultate la respirare cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonită)
- erupție cutanată facială, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiuni gravă a pielii care conduce la erupții cutanate tranzitorii, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descuamarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică).

Cu frecvență necunoscută

- slăbiciune, învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- senzație de lipsă de aer
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției tranzitorii la nivelul pielii, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- febră (pirexie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ IMPRIDA HCT

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Imprida HCT după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se utiliza nici o cutie de Imprida HCT dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Imprida HCT

- Substanțele active din Imprida HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg. Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă; dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză; macrogol 4000; talc, oxid galben de fier (E172).

Cum arată Imprida HCT și conținutul ambalajului

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg film comprimate sunt galben-maronii, ovale, inscripționate „NVR” on one side and „VFL” pe cealaltă.

Imprida HCT este disponibil în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate, în ambalaje colective care conțin 280 de comprimate (conținând 4 cutii, fiecare conținând 70 de comprimate sau 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate) și în ambalaje colective pentru spitale care conțin 56, 98 sau 280 de comprimate în blistere cu unități dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat