VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VCL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Lysegul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VDL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VEL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Brun-gul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VHL". Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Brun-gul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VFL". Størrelsen er omtrent: 19 mm (lengde) x 7,5 mm (bredde).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklortiazid (HCT), tatt som enten tre enkeltmedikamenter eller som et dobbeltmedikament og et enkeltmedikament.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Exforge HCT er én tablett daglig som fortrinnsvis tas om morgenen.

Før bytte til Exforge HCT bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Exforge HCT bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Exforge HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Exforge HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
På grunn av valsartankomponenten er Exforge HCT kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Exforge HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Ved bytte til Exforge HCT hos egnede hypertensive pasienter (se pkt. 4.1) med nedsatt leverfunksjon, bør den laveste tilgjengelige dosen av amlodipinkomponenten brukes.

Hjertesvikt og koronar hjertesykdom
Det er begrenset erfaring med bruk av Exforge HCT, spesielt ved høyeste dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Eldre (65 år eller eldre)
Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset. Ved bytte til Exforge HCT hos egnede eldre hypertensive pasienter (se pkt. 4.1), bør den laveste tilgjengelige dosen av amlodipinkomponenten brukes.

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke Exforge HCT i den pediatriske populasjonen (pasienter under 18 år) ved indikasjonen essensiell hypertensjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.
Exforge HCT kan tas med eller uten mat.
Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), anuri og pasienter som får dialyse.
- Samtidig bruk av Exforge HCT og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Venstre ventrikkels utløpsobstruksjon (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og alvorlig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

I en kontrollert studie på pasienter med moderat til alvorlig ukomplisert hypertensjon, ble uttalt hypotensjon, inkludert ortostatisk hypotensjon, sett hos 1,7 % av pasientene behandlet med høyeste dose Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg) sammenlignet med 1,8 % av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), og 0,2 % av pasientene som fikk hydroklortiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Exforge HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Exforge HCT påbegynnes.

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Exforge HCT bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

Forandringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid
I den kontrollerte studien av Exforge HCT, var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende. Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

Regelmessige kontroller av serumelektrolytter og spesielt kalium bør utføres med passende intervaller for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser, særlig hos pasienter med andre risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, behandling med andre legemidler eller tidligere elektrolyttforstyrrelser.

Valsartan
Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin) anbefales ikke.
Kaliumnivået bør kontrolleres ved behov.

Hydroklortiazid
Behandling med Exforge HCT bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid bør Exforge HCT seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Exforge HCT bør behandlingen avsluttes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Nedsatt nyrefunksjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Exforge HCT brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter (inkludert kalium), kreatinin og serumnivå av urinsyre. Exforge HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

Dosejustering av Exforge HCT er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2).

Nyrearteriestenose

Exforge HCT bør brukes med forsiktighet ved behandling av hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre siden urinstoff og serumkreatinin kan øke hos slike pasienter.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Exforge HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen. Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, er høyeste anbefalte dose 80 mg valsartan, og derfor er ikke Exforge HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Angioødem

Angioødem, inkludert hevelse av strupehode og glottis, som forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, er rapportert hos pasienter behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem med andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Exforge HCT skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og bør ikke re-administreres.

Hjertesvikt og koronar hjertesykdom/tidligere hjerteinfarkt

Som følge av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan det oppstå endringer i nyrefunksjonen hos utsatte pasienter. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, hvor nyrefunksjonen kan være avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hemmere og angiotensin-reseptorantagonister vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi, og (i sjeldne tilfeller) akutt nyresvikt og/eller død. Tilsvarende har vært rapportert med valsartan. Evaluering av nyrefunksjonen bør alltid utføres hos pasienter med hjertesvikt eller tidligere hjerteinfarkt.

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin hos pasienter med NYHA (New York Heart Association Classification) III og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett signifikant forskjell i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo.

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg), da det er begrenset mengde tilgjengelig data hos denne pasientgruppen.

Aorta- og mitralklaffstenose

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med mitralklaffstenose eller signifikant aortastenose som ikke er alvorlig.

Graviditet

Behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Exforge HCT er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika.

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Exforge HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Exforge HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Exforge HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Exforge HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundært akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til én uke etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap.

Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Generelt

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma.

Eldre (65 år og eldre)

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid. Fotosensitiserende effekter av hydroklorotiazid kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar hydroklorotiazid bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av hydroklorotiazid revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Exforge HCT seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonstudier med andre legemidler har blitt utført med Exforge HCT. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Exforge HCT kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

Samtidig bruk ikke anbefalt

Exforge HCT individuell komponent	**Kjente interaksjoner med følgende legemidler**	**Effekt av interaksjonen med andre legemidler**
Valsartan og HCT	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrasjon av litium med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister inkludert valsartan eller tiazider. Siden renal clearance av litium reduseres av tiazider kan risikoen for litiumtoksisitet antagelig øke ytterligere med Exforge HCT. Nøye monitorering av serumlitiumnivåene anbefales derfor ved samtidig bruk.
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

Forsiktighet ved samtidig bruk

Exforge HCT individuell komponent	**Kjente interaksjoner med følgende legemidler**	**Effekt av interaksjonen med andre legemidler**
Amlodipin	*CYP3A4-hemmere* (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.
	CYP3A4-indusere (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, *Hyperikum perforatum* [Johannesurt])	Ved samtidig administrasjon av kjente indusere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).
	Simvastatin	Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.
	Dantrolen (infusjon)	Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.
Valsartan og HCT	*Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre (> 3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs*	NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Videre kan samtidig bruk av Exforge HCT og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Valsartan	*Hemmere av opptakstranportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)*	Resultater fra en *in vitro* studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

HCT	*Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer*	Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.
	Amantadin	Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.
	Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet	Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.
	Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika) – *Metformin*	Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.
	Betablokkere og diazoksid	Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.
	Ciklosporin	Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregiktlignende komplikasjoner.
	Cytotoksiske legemidler	Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.
	Digitalisglykosider	Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier.
	Jodholdige kontrastmidler	Ved diuretikaindusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før bruk.
	Ionebytterresiner	Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin og kolestipol. Dette kan føre til subterapeutisk effekt av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis minimere interaksjonen.
	Legemidler som påvirker nivå av serumkalium	Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid kan økes ved samtidig administrering av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoksolon, penicillin G og salisylsyrederivater eller antiarytmika. Kontroll av kaliumnivået anbefales dersom noen av disse legemidlene forskrives sammen med kombinasjonen amlodipin/valsartan/hydroklortiazid.
	Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium	Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

Legemidler som kan indusere torsades de pointes	På grunn av riskio for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere *torsades de pointes*, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.
Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)	Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.
Metyldopa	Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.
Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin)	Tiazider, inkludert hydroklortiazid, potenserer effekten av kurarederivater.
Andre antihypertensive legemidler	Tiazider forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre blodtrykkssenkende legemidler (f.eks. guanetidin, metyldopa, betablokkere, kardilaterende midler, kalsiumkanalblokkere, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister og reninhemmere).
Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)	Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som adrenalin men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.
Vitamin D og kalsiumsalter	Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

Dobbel blokade av RAAS med angiotensin-II reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren
Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amlodipin
Sikkerhet av amlodipin ved graviditet er ikke fastslått hos mennesker. I dyrestudier ble reproduksjonstoksisitet observert ved høye doser (se pkt. 5.3). Bruk under graviditet anbefales bare hvis det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Valsartan

Bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i løpet andre og tredje trimester av svangerskapet kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydkontroll for å undersøke nyrefunksjon og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Exforge HCT hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Exforge HCT ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet er estimert med et interkvartilt område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent. Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Exforge HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Exforge HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig.Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Exforge HCT på fertilitet.

Valsartan
Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m^2 (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Amlodipin
Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som bruker Exforge HCT og kjører bil og bruker maskiner bør ta hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan oppstå.

Amlodipin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker Exforge HCT lider av svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være svekket.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen av Exforge HCT presentert under er basert på kliniske studier utført med Exforge HCT og den kjente sikkerhetsprofilen for de individuelle komponentene amlodipin, valsartan og hydroklortiazid.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten ved bruk av Exforge HCT har blitt evaluert ved høyeste dose på 10 mg/320 mg/25 mg i en kontrollert korttids (8 ukers) klinisk studie med 2271 pasienter, hvor 582 fikk valsartan i kombinasjon med amlodipin og hydroklortiazid. Bivirkningene var generelt milde og forbigående og seponering av behandlingen var kun nødvendig i sjeldne tilfeller. I denne aktiv-kontrollerte kliniske studien var svimmelhet og hypotensjon (0,7 %) de vanligste årsakene til seponering av behandling med Exforge HCT.

I den 8-ukers kontrollerte kliniske studien, ble det ikke observert noen signifikante nye eller uventede bivirkninger med trippelbehandling sammenlignet med de kjente effektene av komponentene ved monoterapi eller dobbelterapi.

I den 8-ukers kontrollerte kliniske studien var endringer i laboratorieparametre observert med kombinasjonen Exforge HCT ubetydelige og konsekvente med de farmakologiske virkningsmekanismene til monoterapisubstansene. Tilstedeværelsen av valsartan i trippelkombinasjonen svekket den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Følgende bivirkninger av Exforge HCT (amlodipin/valsartan/HCT) samt amlodipin, valsartan og HCT hver for seg, er listet etter MedDRA Organklassesystem og frekvens.
Svært vanlige: (≥ 1/10); vanlige: (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige: (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne: (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne: (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse-system	**Bivirkninger**	**Frekvens**			
		Exforge HCT	**Amlodipin**	**Valsartan**	**HCT**
Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)				Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargssvikt	--	--	--	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Svært sjeldne
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent	--
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetinged e sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--	Sjeldne
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	--	--	--	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	--	--	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	--	--	--	Sjeldne

Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	Mindre vanlige-	--	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--	--
	Forvirring	--	Sjeldne	--	--
Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--	--
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--	--
	Letargi	Mindre vanlige	--	--	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	--	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--	--
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanlige	--	--
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	--	--	--	Ikke kjent
	Synsforstyrrelse	--	Mindre vanlige	--	--
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Koroidal effusjon	--	--	--	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	--	Mindre vanlige	--	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige	--
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	--	Vanlige	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--	--

Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--	--
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	--	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	--
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)	--	--	--	Svært sjeldne
	Åndenød, lungeødem, pneumonitt	--	--	--	Svært sjeldne
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--	--
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	--	--	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--	--
	Forstoppelse	--	--	--	Sjeldne
	Redusert appetitt	--	--	--	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Munntørrhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--	Vanlige
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonstester, inkludert økning av bilirubin i blodet	--	Svært sjeldne**	Ikke kjent	--
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne

Hud- og underhuds-sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--	
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Bulløs dermatitt	--	--	Ikke kjent	--
	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	--	--	--	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--	Ikke kjent
	Eksantem	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Fotosensibiliserings-reaksjoner*	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Purpura	--	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Utslett	--	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	--	Ikke kjent	--	Svært sjeldne
	Eksfoliativ dermatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Svært sjeldne	--	--
	Quinckes ødem	--	Svært sjeldne	--	--
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	--	Mindre vanlige	--	--
	Ryggsmerte	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Leddhevelse	Mindre vanlige	--	--	--
	Muskelkrampe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Muskelsvakhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Myalgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Smerte i ekstremitetene	Mindre vanlige	--	--	--
	Ankelhevelse	--	Vanlige	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Økning av kreatinin i blodet	Mindre vanlige	--	Ikke kjent	--
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	--	--	--	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	--	--	Ikke kjent
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	--	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelser	Mindre vanlige	--	--	--
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ikke-kardiale brystsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--	--
	Feber	--	--	--	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		--		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	--	--	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert kalium i blodet	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning av kalium i blodet	--	--	Ikke kjent	--
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--	--

* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering
** Oftest sammen med kolestase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av hydroklorotiazid i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Exforge HCT. Hovedsymptomet ved overdosering med valsartan er muligens uttalt hypotensjon med svimmelhet. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon, og muligens refleks takykardi. Markert og potensielt forlenget systemisk hypotensjon inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert med amlodipin.

Ikke-kardiogent lungeødem er i sjelden tilfeller blitt rapportert som en følge av overdosering av amlodipin. Innsettende effekt kan være forsinket (24-48 timer etter inntak) og krever ventilasjonsstøtte. Tidlige gjenopplivingstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjertevolum kan være utløsende faktorer.

Behandling

Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid
Klinisk signifikant hypotensjon på grunn av overdosering med Exforge HCT krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokade.

Amlodipin
Brekninger eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket har skjedd nylig. Inntak av aktivt kull hos friske personer umiddelbart eller inntil to timer etter inntak av amlodipin har vist seg å redusere absorpsjonen av amlodipin signifikant.
Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

Valsartan
Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

Hydroklortiazid
Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre arytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.
Graden hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke etablert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin-II-antagonister, andre kombinasjoner, ATC-kode: C09DX01.

Virkningsmekanisme

Exforge HCT kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid

Klinisk effekt og sikkerhet
Exforge HCT ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart fikk pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

I uke 8 var gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk 39,7/24,7 mmHg med Exforge HCT, 32,0/19,7 mmHg med valsartan/hydroklortiazid, 33,5/21,5 mmHg med amlodipin/valsartan, og 31,5/19,5 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid. Trippelkombinasjonsbehandlingen var statistisk signifikant i reduksjon av diastolisk og systolisk blodtrykk i forhold til hver av de tre dobbeltkombinasjonsbehandlingene. Reduksjonen i systolisk/diastolisk blodtrykk med Exforge HCT var 7,6/5,0 mmHg større enn med valsartan/hydroklortiazid, 6,2/3,3 mmHg større enn med amlodipin/valsartan, og 8,2/5,3 mmHg større enn med amlodipin/hydroklortiazid. Full blodtrykksenkende effekt ble oppnådd etter 2 uker med høyeste dose Exforge HCT. Statistisk større andeler med pasienter oppnådde blodtrykkskontroll (< 140/90 mmHg) med Exforge HCT (71 %) sammenlignet med de tre dobbeltkombinasjonsbehandlingene (45-54 %) ($p < 0,0001$).

I en subgruppe på 283 pasienter med fokus på ambulatorisk blodtrykksmonitorering, ble det observert klinisk og statistisk signifikant reduksjon i 24-timers systolisk og diastolisk blodtrykk med trippelkombinasjonen sammenlignet med valsartan/hydroklortiazid, valsartan/amlodipin, og hydroklortiazid/amlodipin.

Amlodipin

Virkningsmekanisme
Amlodipinkomponenten i Exforge HCT hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk.

Farmakodynamiske effekter
Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingsseter. Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjertefrekvens eller plasmakatekolamin-nivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon i hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i "cardiac index" uten signifikant påvirkning av dP/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumantagonister. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær tilstand hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer på elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har blitt undersøkt hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina samt angiografisk dokumentert koronar hjertesykdom.

Klinisk effekt og sikkerhet
Bruk hos pasienter med hypertensjon
En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi, verifisert vha. EKG eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettrøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatalt hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p = 0,65. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p < 0,001). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96, 95 % CI [0,89-1,02] p = 0,20.

Valsartan

Virkningsmekanisme
Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT_1-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

Klinisk effekt og sikkerhet
Bruk av valsartan hos pasienter med hypertensjon fører til reduksjon av blodtrykket uten at hjertefrekvensen påvirkes.

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt doseringer vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker.

Hydroklortiazid

Virkningsmekanisme
Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaenes aktivitet og hemmingen av NaCl-transporteren i den distale del av nyretubuli. Virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er hemming av Na^+Cl^-symporteren, muligens ved å konkurrere om Cl^-bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmarenin-aktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium.

Ikke-melanom hudkreft
Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av hydroklorotiazid i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av hydroklorotiazid (≥50 000 mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for hydroklorotiazid: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Exforge HCT i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Annet: Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelen ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Etter oralt inntak av Exforge HCT hos normalt friske voksne, nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin, valsartan og hydroklortiazid etter henholdsvis 6-8 timer, 3 timer og 2 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av amlodipin, valsartan og hydroklortiazid fra Exforge HCT er den samme som når de gis som individuelle tabletter.

Amlodipin

Absorpsjon
Etter oralt inntak av terapeutiske doser amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon
Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon
Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren.

Eliminasjon
Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. ”Steady state” plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Det utskilles 10 % uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter i urin.

Valsartan

Absorpsjon
Etter oralt inntak av valsartan alene oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter 2-4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Mat reduserer eksponeringen for valsartan (målt som AUC) med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med ca. 50 %, men fra ca. 8 timer etter dosering er valsartankonsentrasjonene like i gruppene med og uten matinntak. Denne reduksjonen i AUC blir imidlertid ikke etterfulgt av klinisk signifikant nedsatt terapeutisk effekt. Valsartan kan derfor gis med eller uten mat.

Distribusjon
"Steady-state" distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke har utstrakt distribusjon i vev. Valsartan har høy proteinbinding til serumproteiner (94-97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon
Valsartan metaboliseres ikke i stor grad ettersom bare 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt har blitt identifisert i lave konsentrasjoner i plasma (mindre enn 10 % av valsartan AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon
Valsartan viser multieksponensiell eliminasjonskinetikk ($t_{½\alpha}$ < 1 time og $t_{½ß}$ ca. 9 timer). Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydroklortiazid

Absorpsjon
Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering (t_{max} ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrering.

Distribusjon
Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon
Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse.

Eliminasjon
Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Spesielle populasjoner

Barn (yngre enn 18 år)
Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

Eldre (65 år eller eldre)
Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos yngre og eldre pasienter. Amlodinpinclearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som fører til økning av arealet under kurven (AUC) og eliminasjonshalveringstid. Gjennomsnittlig systemisk AUC for valsartan er 70 % høyere hos eldre sammenlignet med yngre, derfor anbefales det å utvise forsiktighet ved doseøkning.

Systemisk eksponering av valsartan er svakt forhøyet hos eldre sammenlignet med yngre, men dette har ikke vist seg å ha noen klinisk signifikans.

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Siden de tre komponentene er like godt tolerert hos yngre og eldre pasienter, anbefales normale doseringsregimer (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon. Som forventet for en substans hvor renal clearance utgjør kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan.

Pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon kan derfor få vanlig startdose (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskillelseshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det obervert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Exforge HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon
Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipinclearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartankomponenten er Exforge HCT kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid

I ulike prekliniske sikkerhetsstudier utført i flere dyrearter med amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, valsartan/hydroklortiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydroklortiazid (Exforge HCT), var det ingen holdepunkter for systemisk eller organtoksisitet, som ville kunne påvirke utviklingen av Exforge HCT for klinisk bruk hos mennesker.

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulocytter), økning i serumurea, økning i serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

Kombinasjonen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid ble ikke testet for gentoksisitet eller karsinogenitet, da disse substansene har vært på markedet i lang tid og det ikke er vist noen form for interaksjoner mellom dem. Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har imidlertid blitt testet for gentoksisitet og karsinogenitet hver for seg, med negative resultater.

Amlodipin

Reproduksjonstoksisitet
Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet
Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m^2). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese
Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m^2) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Valsartan

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m^2-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet urea nitrogen i blod og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m^2-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved sammenlignbar dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati, inkludert forhøyet urea nitrogen i blod og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000
Talkum

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Cellulose mikrokrystallinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Cellulose mikrokrystallinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Makrogol 4000
Talkum
Jernoksid, gult (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Cellulose mikrokrystallinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose, substitusjon type 2910 (3 mPa.s)
Makrogol 4000
Talkum
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister for bruk på sykehus.
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/09/569/001-012

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/09/569/049-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. oktober 2009
Dato for siste fornyelse: 30. juni 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/001	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/002	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/003	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/004	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/005	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/006	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/007	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/008	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/009	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/010	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.
70x1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/012	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/011	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (20 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger à 70x1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/012	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/011	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/013	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/014	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/015	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/016	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/017	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/018	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/019	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/020	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/021	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/022	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.
70x1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/024	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/023	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (20 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger à 70x1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/024	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/023	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

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

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/025	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/026	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/027	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/028	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/029	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/030	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/031	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/032	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/033	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/034	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.
70x1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/036	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/035	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (20 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger à 70x1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/036	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/035	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/037	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/038	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/039	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/040	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/041	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/042	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/043	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/044	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/045	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/046	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.
70x1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/048	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/047	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (20 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger à 70x1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/048	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/047	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR ENHETSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
280 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeltdose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/049	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/050	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/051	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/052	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/053	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/054	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/055	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/569/056	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/057	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/569/058	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.
70x1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/060	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/059	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 280 (20 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger à 70x1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/569/060	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/569/059	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Exforge HCT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Exforge HCT
3. Hvordan du bruker Exforge HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Exforge HCT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Exforge HCT er og hva det brukes mot

Exforge HCT tabletter inneholder tre virkestoffer som kalles amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Alle disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.
- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles "kalsiumkanalblokkere". Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles "angiotensin-II-reseptorantagonister". Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler som kalles "tiaziddiuretika". Hydroklortiazid øker urinmengden, noe som også senker blodtrykket.

Alle tre mekanismene fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Exforge HCT brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede kontrollerer blodtrykket ved å ta amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, og som har fordel av å ta en tablett som inneholder alle tre komponentene.

2. Hva du må vite før du bruker Exforge HCT

Bruk ikke Exforge HCT
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (det er også anbefalt å unngå Exforge HCT tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”.)
- dersom du er allergisk overfor amlodipin eller andre kalsiumkanalblokkere, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene), eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du tar Exforge HCT dersom du tror du er allergisk.
- hvis du har leversykdom, skader i de små gallegangene i leveren (biliær cirrhose) som fører til oppsamling av galle i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** problemer med nyrene, eller dersom du får dialyse.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for å øke kalium- eller natriumnivåene i blodet ditt.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for å redusere kalsiumnivåene i blodet ditt.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).
- dersom du har svært lavt blodtrykk (hypotensjon).
- dersom du har innsnevring av hovedpulsåreklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ditt ikke klarer å forsyne kroppen tilstrekkelig med blod).
- dersom du har hjertesvikt etter et hjerteinfarkt.
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Bruk ikke Exforge HCT og snakk med lege dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Exforge HCT
- dersom du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt (med eller uten symptomer som muskelsvakhet, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- dersom du har lave natriumnivåer i blodet (med eller uten symptomer som trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper).
- dersom du har høyt kalsiumnivå i blodet ditt (med eller uten symptomer som kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet eller muskelrykninger).
- dersom du har nyreproblemer, gjennomgått nyretransplantasjon eller har blitt fortalt at du har en innsnevring av nyrearterien.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller koronar hjertesykdom, spesielt dersom du får forskrevet høyeste dose Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dersom du har hatt et hjerteinfarkt. Følg legens instruksjoner for startdosering nøye. Legen vil mulig også undersøke din nyrefunksjon.
- dersom legen har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt ”aorta- eller mitralstenose”) eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- dersom du har aldosteronisme. Dette er en sykdom der binyrene produserer for mye av hormonet aldosteron. Hvis dette gjelder deg, anbefales ikke bruk av Exforge HCT.
- dersom du har en sykdom som kalles systemisk lupus erytematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- dersom du har diabetes (høyt blodsukker).
- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller fett (triglyserider) i blodet ditt.
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på andre blodtrykksmedisiner eller diuretika (en type legemidler også kjent som ”vanndrivende”), særlig dersom du har astma eller allergier.
- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).

- dersom du har opplevd hevelse, spesielt i ansiktet og halsen, ved bruk av andre legemidler (inkludert hemmere av angiotensinkonverterende enzym). Stopp å ta Exforge HCT og kontakt lege umiddelbart dersom du får disse symptomene. Du bør aldri bruke Exforge HCT igjen.
- snakk med lege så snart som mulig dersom du opplever svimmelhet og/eller besvimelse under behandling med Exforge HCT.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du begynner med Exforge HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - aliskiren.
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du tar Exforge HCT.
- dersom du har hatt pusteproblemer eller problemer med lungene (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ta tatt hydroklortiazid tidligere. Dersom du utvikler noen form for alvorlig kortpustethet eller vanskeligheter med å puste etter å ha tatt Exforge HCT, kontakt lege øyeblikkelig.

Legen kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Exforge HCT».

Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder for deg.

Barn og ungdom
Bruk av Exforge HCT hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

Eldre (65 år og eldre)
Exforge HCT kan brukes hos personer på 65 år og eldre i samme dose som for andre voksne og på samme måte som de allerede har tatt de tre substansene kalt amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Eldre pasienter, spesielt de som bruker høyeste dose av Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bør få kontrollert blodtrykket jevnlig.

Andre legemidler og Exforge HCT
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette er spesielt viktig hvis du bruker noen av legemidlene som er listet nedenfor:

<u>Brukes ikke sammen med:</u>
- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin;
- ACE-hemmere eller alisikren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Exforge HCT» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Forsiktighet bør utvises ved:
- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer);
- amantadin (behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus);
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse);
- krampestillende legemidler og stemningsstabiliserende legemidler til behandling av epilepsi og bipolar lidelse (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller for andre tilstander, f.eks. kronisk leddgikt eller atopisk eksem);
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosfamid;
- digoksin eller digitalisgykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk);
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin);
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol;
- legemidler som kan øke blodsukkernivået (betablokkere, diazoksid);
- legemidler som kan indusere *"torsades de pointes"* (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika;
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika;
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, amfotericin eller penicillin G;
- legemidler som øker blodtrykket slik som adrenalin eller noradrenalin;
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler som brukes ved spiserørssår og betennelse (karbenoksolon);
- legemidler som brukes til å lindre smerte eller betennelse, spesielt ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere);
- muskelavlappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner);
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk inkludert metyldopa;
- rifampicin (brukes, f.eks., til å behandle tuberkulose), erytromycin, klarytromycin (antibiotika);
- Johannesurt;
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- vitamin D og kalsiumsalter.

Inntak av Exforge HCT sammen med mat, drikke og alkohol
Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som får forskrevet Exforge HCT. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av den aktive substansen amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Exforge HCT. Snakk med lege før du drikker alkohol. Inntak av alkohol kan senke blodtrykket ytterligere og/eller øke muligheten for svimmelhet eller besvimelse.

Graviditet og amming
Graviditet
Du må **si ifra til lege** dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen vil vanligvis råde deg til å slutte med Exforge HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Exforge HCT. Exforge HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

Amming
Informer lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. Amlodipin skilles ut i morsmelk i små mengder. Exforge HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner
Denne medisinen kan få deg til å føle deg svimmel, søvnig, kvalm eller gi deg hodepine. Dersom du opplever disse symptomene, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker Exforge HCT

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Exforge HCT er **én tablett** daglig.
- Det anbefales at du tar tabletten til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.
- Svelg tabletten hel med et glass vann.
- Du kan innta Exforge HCT med eller uten mat. Ikke innta Exforge HCT sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

Den forskrevne dosen må ikke overskrides.

Dersom du tar for mye av Exforge HCT
Kontakt lege umiddelbart dersom du har tatt for mange Exforge-tabletter, eller dersom noen andre har inntatt tablettene dine. Det kan hope seg opp overflødig væske i lungene (lungeødem) som kan forårsake kortpustethet. Dette kan oppstå inntil 24-48 timer etter inntak.

Dersom du har glemt å ta Exforge HCT
Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du **skal ikke** ta dobbel dose (to tabletter samtidig) som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Exforge HCT
Avslutning av behandlingen med Exforge HCT kan medføre forverring av din sykdom. Ikke stopp å ta legemidlet uten samråd med lege.

Ta alltid denne medisinen, selv om du føler deg frisk
Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som for enhver kombinasjon av tre aktive substanser kan man ikke utelukke bivirkningene forbundet med hver enkelt komponent. Bivirkningene rapportert med Exforge HCT eller en av dens tre aktive substanser (amlodipin, valsartan og hydroklortiazid) er listet opp under og kan forekomme ved bruk av Exforge HCT.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar medisinsk behandling.
Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene etter å ha tatt dette legemidlet:
Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):
- svimmelhet
- lavt blodtrykk (følelse av svakhet, ørhet, plutselig bevissthetstap)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):
- kraftig redusert urinproduksjon (nedsatt nyrefunksjon)

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):
- spontan blødning
- uregelmessige hjerteslag
- leversykdom

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
- plutselig hvesing, brystsmerter, andpustenhet eller pustevansker
- hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper
- hevelse i tunge og hals som forårsaker store pustevansker
- alvorlige hudreaksjoner inkludert intenst hudutslett, elveblest, rødhet i huden over hele kroppen, alvorlig kløe, blemmer, flassing og hevelse i huden, inflammasjon i slimhinner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) eller andre allergiske reaksjoner
- akutt lungesviktsyndrom (symptomer inkluderer alvorlig kortpustethet, feber, svakhet og forvirring)
- hjerteinfarkt
- betennelse i bukspyttkjertelen som kan forårsake alvorlige mage- og ryggsmerter ledsaget av sterk uvelhetsfølelse
- svakhet, blåmerker, feber og hyppige infeksjoner
- stivhet

Andre bivirkninger kan inkludere:
Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):
- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):
- søvnighet
- hjertebank (palpitasjoner)
- rødme
- ankelhevelse (ødemer)
- magesmerter
- mageubehag etter måltid
- tretthet
- hodepine
- hyppig vannlating
- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):
- hurtig hjerteslag
- følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse
- synsforstyrrelser
- mageubehag
- brystsmerter
- økning av urea, kreatinin og urinsyre i blodet
- høyt nivå av kalsium, fett eller natrium i blodet
- redusert kalium i blodet
- dårlig ånde
- diarè
- munntørrhet
- vektøkning
- tap av appetitt
- smaksforstyrrelser
- ryggsmerte
- leddhevelse
- muskelkramper/svakhet/smerte
- smerte i ekstremitetene
- vanskeligheter med å enten stå eller gå normalt
- svakhet
- unormal koordinasjon
- svimmelhet ved oppreising eller etter trening
- mangel på energi
- søvnforstyrrelser
- prikking eller nummenhet

- neuropati
- plutselig midlertidig bevissthetstap
- lavt blodtrykk ved oppreising
- hoste
- andpustenhet
- halsirritasjon
- overdreven svetting
- kløe
- hevelse
- rødme og smerte langs en vene
- hudrødme
- skjelving
- humørforandringer
- angst
- depresjon
- søvnløshet
- smaksforstyrrelser
- besvimelse
- tap av smerteølelse
- synsforstyrrelse
- synssvekkelse
- ringing i ørene
- nysing/rennende nese forårsaket av inflammasjon i neseslimhinnen (rhinitt)
- endret avføringsmønster
- forstoppelse
- håravfall
- hudkløe
- misfarging av huden
- vannlatingsforstyrrelser
- nattlig vannlating
- hyppig vannlating
- ømme eller forstørrede bryster hos menn
- smerter
- uvelhetsfølelse
- vekttap

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):
- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- sukker i urinen
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- mageubehag
- forstoppelse
- leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin (hemolytisk anemi)
- økt overfølsomhet for sol på hud
- rød-lilla hudflekker
- nyresydommer
- forvirring

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
- redusert antall hvite blodlegemer
- redusert antall blodplater, som kan føre til uvanlige blåmerker og at du lett får blødninger (skade av blodcellene)
- hevelse i tannkjøttet
- unormal oppblåsthet (gastritt)
- leverbetennelse (hepatitt)
- gulfarging av huden (gulsott)
- forhøyede leverenzymer som kan påvirke noen medisinske undersøkelser
- økte muskelspenninger
- betennelse i blodårer, ofte med hudutslett
- overfølsomhet mot lys
- tilstander med stivhet, skjelvinger og bevegelsesproblemer
- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi, unormal nedbrytning av røde blodceller enten i blodårer eller andre steder i kroppen)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet (”respiratory distress”, lungeødem og lungebetennelse)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rødlilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
- forandringer i blodprøver som tester for nyrefunksjonen, økning i kalium i blodet ditt, lave nivåer av røde blodceller
- unormal rød blodcelletest
- lavt nivå av visse typer hvite blodceller og blodplater
- økning av kreatinin i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- kraftig redusert urinmengde
- betennelse i blodårer
- svakhet, blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom)
- andpustenhet
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber (pyreksi)
- blemmer i huden (tegn på en tilstand som kalles bulløs dermatitt)
- hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Exforge HCT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Exforge HCT-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Exforge HCT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Virkestoffer i Exforge HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Virkestoffer i Exforge HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Virkestoffer i Exforge HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Virkestoffer i Exforge HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, gult jernoksid (E172).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Virkestoffer i Exforge HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon (type A); silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose (substitusjon type 2910 (3 mPa.s)); makrogol 4000; talkum, gult jernoksid (E172).

Hvordan Exforge HCT ser ut og innholdet i pakningen
Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter, er hvite og ovale. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VCL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter, er lysegule og ovale. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VDL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter, er gule og ovale. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VEL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter, er brun-gule og ovale. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VHL”. Størrelsen er omtrent: 15 mm (lengde) x 5,9 mm (bredde).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter, er brun-gule og ovale. Den ene siden er merket ”NVR” og den andre siden er merket ”VFL”. Størrelsen er omtrent: 19 mm (lengde) x 7,5 mm (bredde).

Exforge HCT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger med 280 tabletter (inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter eller 20 pakninger, hver med 14 tabletter), og i sykehuspakninger som inneholder 56, 98 eller 280 tabletter i perforerte endose-blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Tilvirker
Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markerdsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.