PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana, i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana, i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana, i 25 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana, i 25 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, bikonveksne tablete s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VCL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, ovalne, bikonveksne tablete s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VDL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, bikonveksne tablete s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VEL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Smeđe-žute, ovalne, bikonveksne tablete s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VHL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

Smeđe-žute, ovalne, bikonveksne tablete s kosim rubovima, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VFL“ na drugoj strani. Približna veličina: 19 mm (dužina) x 7,5 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kao nadomjesna terapija u odraslih bolesnika čiji je krvni tlak odgovarajuće kontroliran kombinacijom amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida (HCT), uzetih bilo u obliku tri jednokomponentne formulacije ili u obliku dvokomponentne i jednokomponentne formulacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Exforge HCT-a je jedna tableta na dan koju je najbolje uzimati ujutro.

Prije prelaska na Exforge HCT bolesnici trebaju biti kontrolirani na stabilnim dozama monokomponenti koje se uzimaju u isto vrijeme. Dozu Exforge HCT-a treba temeljiti na dozama pojedinih komponenata kombinacije u vrijeme prelaska.

Najviša preporučena doza Exforge HCT-a je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne populacije
Oštećenje bubrega
Zbog hidroklorotiazidne komponente, primjena Exforge HCT je kontraindicirana u bolesnika s anurijom (vidjeti dio 4.3) i u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre
Zbog komponente valsartana, Exforge HCT je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg te Exforge HCT stoga nije pogodan za ovu skupinu bolesnika (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena doza amlodipina nije utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) s oštećenjem jetre na Exforge HCT, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina kao komponente.

Zatajenje srca i bolest koronarnih arterija
U bolesnika sa zatajenjem srca i bolešću koronarnih arterija postoji ograničeno iskustvo s primjenom Exforge HCT-a, posebno u najvišoj dozi. Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajenjem srca i bolešću koronarnih arterija, posebno u najvišoj dozi Exforge HCT-a, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)
Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno s najvišom dozom Exforge HCT-a, 10 mg/320 mg/25 mg. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) na Exforge HCT, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene Exforge HCT-a u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju esencijalne hipertenzije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Exforge HCT se može uzimati s hranom ili bez nje.
Tablete treba progutati cijele s nešto vode, u isto doba dana, po mogućnosti ujutro.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, druge derivate sulfonamida, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza.
- Teško oštećenje bubrega (GFR <30 ml/min/1,73 m^2), anurija i bolesnici na dijalizi.
- Istodobna primjena Exforge HCT s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Refrakterna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperuricemija.
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s umjerenom do teškom nekompliciranom hipertenzijom, izrazita hipotenzija, uključujući ortostatsku hipotenziju, viđena je u 1,7% bolesnika liječenih najvišom dozom Exforge HCT-a (10 mg/320 mg/25 mg) u usporedbi s 1,8% bolesnika liječenih valsartanom/hidroklorotiazidom (320 mg/25 mg), 0,4% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom (10 mg/320 mg) i 0,2% bolesnika liječenih hidroklorotiazidom/amlodipinom (25 mg/10 mg).

U bolesnika sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, nakon početka liječenja Exforge HCT-om moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Exforge HCT smije se primjenjivati tek nakon korigiranja snižene razine natrija i/ili volumena tekućine.

Ako se uz Exforge HCT pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni tlak stabilizira.

Promjene elektrolita u serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid
U kontroliranom ispitivanju Exforge HCT-a, suprotni učinci 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida na kalij u serumu su se približno uravnotežili u mnogih bolesnika. U drugih bolesnika, jedan od ovih dvaju učinaka može biti dominantan. Radi otkrivanja moguće neravnoteže elektrolita potrebno je provoditi periodičko određivanje elektrolita u serumu u odgovarajućim vremenskim intervalima.

Radi otkrivanja moguće neravnoteže elektrolita potrebno je provoditi periodičko određivanje elektrolita i naročito kalija u serumu u odgovarajućim vremenskim intervalima, posebno u bolesnika u kojih postoje i drugi faktori rizika, poput poremećaja bubrežne funkcije, liječenja drugim lijekovima ili neravnoteže elektrolita u anamnezi.

Valsartan
Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti praćenje kalija.

Hidroklorotiazid
Liječenje Exforge HCT-om smije se započeti tek nakon korigiranja hipokalijemije i eventualne prateće hipomagnezijemije. Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hipokalijemije ili pogoršati već postojeću hipokalijemiju. Tiazidske diuretike treba s oprezom primjenjivati u bolesnika sa stanjima koji uključuju pojačani gubitak kalija, na primjer nefropatije s gubitkom soli i prerenalnog (kardiogenog) oštećenja bubrežne funkcije. Ako se hipokalijemija razvije tijekom terapije hidroklorotiazidom, potrebno je prekinuti uzimanje Exforge HCT-a sve dok se postigne stabilna korekcija ravnoteže kalija.

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hiponatrijemije i hipokloremijske alkaloze ili pogoršati već postojeću hiponatrijemiju. Opažena je hiponatrijemija, praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija). Liječenje hidroklorotiazidom smije se započeti tek nakon korekcije već postojeće hiponatrijemije. U slučaju razvoja teškog ili brzog oblika hiponatrijemije tijekom terapije Exforge HCT-om, liječenje je potrebno prekinuti do normalizacije natrijemije.

Sve bolesnike koji primaju tiazidske diuretike potrebno je periodički pratiti zbog moguće neravnoteže elektrolita, osobito kalija, natrija i magnezija.

Oštećenje bubrega

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati azotemiju u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Kada se Exforge HCT primjenjuje u bolesnika s oštećenjem bubrega preporučuje se periodičko praćenje serumskih elektrolita (uključujući kalij), razina kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Exforge HCT je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, anurijom ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR >30 ml/min/1,73 m^2) dozu Exforge HCT-a nije potrebno prilagođavati.

Stenoza bubrežne arterije

Exforge HCT se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povisiti urea u krvi i serumski kreatinin.

Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni Exforge HCT-a u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Oštećenje jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za dozu nisu utvrđene. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg, stoga Exforge HCT nije prikladan u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Angioedem

U bolesnika koji su liječeni valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika imali su angioedem i ranije, s drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Bolesnici u kojih se razvije angioedem trebaju odmah prekinuti primjenu Exforge HCT-a i više ga ne smiju ponovo uzimati.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući valsartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka valsartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Zatajivanje srca i bolest koronarnih arterija/poslije infarkta miokarda

U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzinskih receptora bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Slični ishodi prijavljeni su za valsartan. Evaluacija bolesnika sa zatajivanjem srca ili poslije infarkta miokarda uvijek mora uključivati i procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (New York Heart Association Classification), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajivanjem srca i bolešću koronarnih arterija, osobito pri najvišoj dozi Exforge HCT-a, 10 mg/320 mg/25 mg, jer su dostupni podaci u ovoj populaciji bolesnika ograničeni.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska

Kao sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika s mitralnom stenozom ili značajne stenoze aorte koja nije visokog stupnja.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA – engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom jer njihov renin-angiotenzinski sustav nije aktiviran. Stoga se u ovoj populaciji Exforge HCT ne preporučuje.

Sistemski eritemski lupus

Prijavljeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemski eritematozni lupus.

Ostali metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povisiti razine kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika sa šećernom bolešću može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili peroralnih hipoglikemijskih lijekova.

Zbog hidroklortiazidne komponente Exforge HCT je kontraindiciran u simptomatskoj hiperuricemiji. Hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu zbog sniženog klirensa mokraćne kiseline te može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju, kao i potaknuti pojavu gihta u podložnih bolesnika.

Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcija urinom i mogu uzrokovati povremeno i blago povišenje kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Exforge HCT je kontraindiciran u bolesnika s hiperkalcijemijom te se smije primjenjivati tek nakon korekcije eventualne, već postojeće hiperkalcijemije. Ako se tijekom liječenja Exforge HCT-om razvije hiperkalcijemija, liječenje treba prekinuti. Tijekom liječenja s tiazidima potrebno je periodički pratiti razine kalcija u serumu. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratireoidne funkcije.

Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su prijavljeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja Exforge HCT-om javi fotosenzitivna reakcija, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamid hidroklorotiazid povezuje se s idiosinkrazijskom reakcijom koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, akutnom prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštrine vida ili bol oka i tipično se javlja unutar nekoliko sati do tjedan dana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida.

Primarno liječenje je prekinuti primjenu hidroklorotiazida što je brže moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, mogla bi se pokazati potreba za neodložnom liječničkim ili kirurškim liječenjem. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati i alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Općenito

Nužan je oprez u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid su vjerojatnije u bolesnika s alergijom i astmom.

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno pri najvišoj dozi Exforge HCT-a, 10 mg/320 mg/25 mg.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma,* BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma,* SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Exforge HCT i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija Exforge HCT-a s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu navedene samo one informacije o interakcijama koje su poznate za pojedinačne djelatne tvari.

No važno je uzeti u obzir da Exforge HCT može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova.

Istodobna primjena nije preporučena

Pojedinačna komponenta Exforge HCT-a	**Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima**	**Učinak interakcije s drugim lijekovima**
Valsartan i HCT	Litij	Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan ili tiazide. Budući da je bubrežni klirens litija smanjen s tiazidima, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati s Exforge HCT-om. Stoga, tijekom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija litija u serumu.
Valsartan	Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija	Ako se u kombinaciji s valsartanom smatra nužnim primijeniti lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se često praćenje razina kalija u plazmi.
Amlodipin	Grejp ili sok od grejpa	Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

Oprez je potreban kod istodobne primjene

Pojedinačna komponenta Exforge HCT-a	**Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima**	**Učinak interakcije s drugim lijekovima**
Amlodipin	*CYP3A4 inhibitori* (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
	CYP3A4 induktori (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, *Hypericum perforatum* [gospina trava])	Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).
	Simvastatin	Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

	Dantrolen (infuzija)	U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.
	Takrolimus	Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi sa izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.
Valsartan i HCT	*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e*	Pri istodobnoj primjeni, NSAIL-i mogu oslabiti antihipertenzivni učinak i antagonista angiotenzina II i hidroklorotiazida. Osim toga, istodobna primjena Exforge HCT-a i NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.
Valsartan	*Inhibitori prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)*	Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu.
HCT	*Alkohol, barbiturati ili narkotici*	Istodobna primjena tiazidskih diuretika s lijekovima koji također imaju učinak sniženja krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava ili direktnom vazodilatacijom) može potencirati ortostatsku hipotenziju.
	Amantadin	Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom.
	Antikolinergijski lijekovi i drugi lijekovi koji utječu na motilitet želuca	Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antikolinergijskim lijekovima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, predviđa se da prokinetički lijekovi, kao što su cisapridi, mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.
	Antidijabetički lijekovi (npr. inzulin i oralni antidijabetički lijekovi) – *Metformin*	Tiazidi mogu promjeniti toleranciju na glukozu. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetičkih lijekova. Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.
	Beta blokatori i diazoksid	Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.
	Ciklosporin	Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.

Citotoksični lijekovi	Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamid, metotreksat) putem bubrega i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.
Glikozidi digitalisa	Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvani tiazidima mogu se javiti kao nuspojave koje pogoduju nastupu srčanih aritmija izazvanih digitalisom.
Jodna kontrastna sredstva	U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza proizvoda s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.
Ionsko-izmjenjivačke smole	Kolestiramin ili kolestipol smanjuju apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid. To može rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Međutim, postupnim doziranjem hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati nakon primjene smola, moguće je svesti interakciju na najmanju moguću mjeru.
Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu	Istodobna primjena diuretika koji povećavaju izlučivanje kalija, kortikosteroida, laksativa, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G i derivata salicilne kiseline ili antiaritmici, mogu povećati hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida. Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.
Lijekovi koji utječu na razinu natrija u serumu	Hiponatrijemijski učinak diuretika može se dodatno pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. U slučaju dugotrajne primjene tih lijekova nužan je oprez.
Lijekovi koji bi mogli izazvati pojavu torsades de pointes	Zbog rizika od hipokalijemije potreban je oprez prilikom primjene hidroklorotiazida kad je povezan s lijekovima koji mogu izazvati pojavu *torsades de pointes*, osobito antiaritmicima klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima.
Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)	Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozuričkih lijekova budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.
Metildopa	Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida i metildope.
Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)	Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurarea.
Ostali antihipertenzivni lijekovi	Tiazidi pojačavaju antihipertenzivno djelovanje drugih antihipertenzivnih lijekova (npr. gvanetidin, metildopa, beta-blokatori, vazodilatatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, ARB-i i direktni inhibitori renina).
Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)	Hidroklorotiazid može smanjiti odgovor na presorne amine kao što je noradrenalin. Klinički značaj tog učinka nije siguran i nije dostatan da bi se isključila njihova primjena.

	Vitamin D i kalcijeve soli	Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili s kalcijevim solima može potencirati povišenje kalcija u serumu. Istodobna primjena diuretika tiazidnog tipa može dovesti do hiperkalcijemije u bolesnika predisponiranih za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatiroidizam, malignom ili stanja posredovana vitaminom D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

Dvostruka blokada RAAS s ARB-ovima, ACE inhibitorima ili aliskirenom
Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Amlodipin
Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Valsartan
Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućuje zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima angiotenzin II receptora (AIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnione, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3).

Ako je do izloženosti AIIRA-ima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid
Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna.

Hidroklorotiazid prelazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti feto-placentnu perfuziju te može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid
Nema iskustva s primjenom Exforge HCT-a u trudnica. Na temelju postojećih podataka o komponentama, primjena Exforge HCT-a ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja, dok je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana i/ili amlodipina tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama koji uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje majčinog mlijeka. Primjena Exforge HCT-a tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se Exforge HCT uzima tijekom dojenja, doze moraju biti najmanje moguće. Tijekom dojenja je poželjno alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja Exforge HCT-a na plodnost.

Valsartan
Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m^2 (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

Amlodipin
Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađeni su štetni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Bolesnici koji uzimaju Exforge HCT i upravljaju vozilima ili rade na strojevima trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin može blago ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju Exforge HCT pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

Niže prikazani sigurnosni profil Exforge HCT-a temelji se na kliničkim ispitivanjima Exforge HCT-a i poznatom sigurnosnom profilu pojedinačnih komponenti amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida.

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene Exforge HCT-a je ispitivana u njegovoj najvišoj dozi od 10 mg/320 mg/25 mg u jednom kontroliranom kratkotrajnom (8 tjedana) kliničkom ispitivanju s 2271 bolesnikom, od kojih je 582 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom i hidroklorotiazidom. Nuspojave su općenito bile blage i prolazne naravi te su iziskivale prekid terapije samo u rijetkim slučajevima. Najčešći razlozi prekida terapije Exforge HCT-om u ovom aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju bili su omaglica i hipotenzija (0,7%).

U 8-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju s trojnim terapijskim liječenjem nisu opažene značajne nove ili neočekivane nuspojave u usporedbi s poznatim učincima monoterapije ili dvojne terapije.

Promjene vrijednosti laboratorijskih parametera opažene s kombinacijom Exforge HCT tijekom 8-tjednog kontroliranog kliničkog ispitivanja bile su manje i u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja pojedinačnih komponenti. Prisutnost valsartana u trojnoj kombinaciji oslabila je hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, odnose se na Exforge HCT (amlodipin/valsartan/HCT) i amlodipin, valsartan i HCT pojedinačno. Vrlo često: ≥1/10; često: ≥1/100 i <1/10; manje često: ≥1/1000 i <1/100; rijetko: ≥1/10 000 i <1/1000; vrlo rijetko: <1/10 000, nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	**Nuspojave**	**Učestalost**			
		Exforge HCT	**Amlodipin**	**Valsartan**	**HCT**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)	--	--	--	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Agranulocitoza, zatajenje koštane srži	--	--	--	Vrlo rijetko
	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	--	--	Nepoznato	--
	Hemolitička anemija	--	--	--	Vrlo rijetko
	Leukopenija	--	Vrlo rijetko	--	Vrlo rijetko
	Neutropenija	--	--	Nepoznato	--
	Trombocitopenija, ponekad s purpurom	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	Rijetko
	Aplastična anemija	--	--	--	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Manje često	—	--	--
	Hiperkalcijemija	Manje često	--	--	Rijetko
	Hiperglikemija	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
	Hiperlipidemija	Manje često	--	--	--
	Hiperuricemija	Manje često	--	--	Često
	Hipokloremijska alkaloza	--	--	--	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija	Često	--	--	Vrlo često
	Hipomagnezijemija	--	--	--	Često
	Hiponatrijemija	Manje često	--	--	Često
	Pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja	--	--	--	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	--	Manje često	--	Rijetko
	Nesanica/poremećaji spavanja	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Promjene raspoloženja	--	Manje često	--	
	Konfuzija	--	Rijetko	--	--

Poremećaji živčanog sustava	Poremećaj koordiancije	Manje često	--	--	--
	Omaglica	Često	Često	--	Rijetko
	Posturalna omaglica, omaglica uslijed tjelesnog napora	Manje često	--	--	--
	Disgeuzija	Manje često	Manje često	--	--
	Ekstrapiramidni sindrom	--	Nepoznato	--	--
	Glavobolja	Često	Često	--	Rijetko
	Hipertonija	--	Vrlo rijetko	--	--
	Letargija	Manje često	--	--	--
	Parestezija	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Periferna neuropatija, neuropatija	Manje često	Vrlo rijetko	--	--
	Somnolencija	Manje često	Često	--	--
	Sinkopa	Manje često	Manje često	--	--
	Tremor	--	Manje često	--	--
	Hipoestezija	--	Manje često	--	--
Poremećaji oka	Akutni glaukom zatvorenog kuta	--	--	--	Nepoznato
	Poremećaj vida	--	Manje često	--	--
	Oštećenje vida	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Efuzija žilnice	--	--	--	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	--	Manje često	--	--
	Vrtoglavica	Manje često	--	Manje često	--
Srčani poremećaji	Palpitacije	--	Često	--	--
	Tahikardija	Manje često	--	--	--
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
	Infarkt miokarda	--	Vrlo rijetko	--	--
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	--	Često	--	--
	Hipotenzija	Često	Manje često	--	--
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	--	--	Često
	Flebitis, tromboflebitis	Manje često	--	--	--
	Vaskulitis	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	--
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često	--
	Dispneja	Manje često	Manje često	--	--
	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)	--	--	--	Vrlo rijetko
	Respiratorni distres, plućni edem, pneumonitis	--	--	--	Vrlo rijetko
	Rinitis	--	Manje često	--	--
	Nadraženost grla	Manje često	--	--	--

Poremećaji probavnog sustava	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često	Rijetko
	Zadah iz usta	Manje često	--	--	--
	Promijenjene navike pražnjenja crijeva	--	Manje često	--	--
	Konstipacija	--	--	--	Rijetko
	Smanjen apetit	--	--	--	Često
	Proljev	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Suha usta	Manje često	Manje često	--	--
	Dispepsija	Često	Manje često	--	--
	Gastritis	--	Vrlo rijetko	--	--
	Hiperplazija gingive	--	Vrlo rijetko	--	--
	Mučnina	Manje često	Često	--	Često
	Pankreatitis	--	Vrlo rijetko	--	Vrlo rijetko
	Povraćanje	Manje često	Manje često	--	Često
	Intestinalni angioedem	--	--	Vrlo rijetko	--
Poremećaji jetre i žuči	Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi	--	Vrlo rijetko **	Nepoznato	--
	Hepatitis	--	Vrlo rijetko	--	--
	Intrahepatična kolestaza, žutica	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	--	Manje često	--	
	Angioedem	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	--
	Bulozni dermatitis	--	--	Nepoznato	--
	Reakcije slične kožnom eritematoznom lupusu, reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa	--	--	--	Vrlo rijetko
	Multiformni eritrem	--	Vrlo rijetko	--	Nepoznato
	Egzantem	--	Manje često	--	--
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često	--	--
	Fotosenzitivna reakcija *	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
	Svrbež	Manje često	Manje često	Nepoznato	--
	Purpura	--	Manje često	--	Rijetko
	Osip	--	Manje često	Nepoznato	Često
	Promjena boje kože	--	Manje često	--	--
	Urtikarija i druge vrste osipa	--	Vrlo rijetko	--	Često
	Nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza	--	Nepoznato	--	Vrlo rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	--	Vrlo rijetko	--	--
	Stevens-Johnsonov sindrom	--	Vrlo rijetko	--	--
	Quinckeov edem	--	Vrlo rijetko	--	--
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	--	Manje često	--	--
	Bol u leđima	Manje često	Manje često	--	--
	Oticanje zglobova	Manje često	--	--	--
	Spazam mišića	Manje često	Manje često	--	Nepoznato
	Mišićna slabost	Manje često	--	--	--
	Mijalgija	Manje često	Manje često	Nepoznato	--
	Bol u udovima	Manje često	--	--	--
	Oticanje gležnjeva	--	Često	--	--

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povišen kreatinin u krvi	Manje često	--	Nepoznato	--
	Poremećaj mikturicije		Manje često		
	Nokturija	--	Manje često	--	--
	Polakiurija	Često	Manje često		
	Bubrežna disfunkcija	--	--	--	Nepoznato
	Akutno zatajenje bubrega	Manje često	--	--	Nepoznato
	Zatajenje i oštećenje bubrega	--	--	Nepoznato	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	Manje često	Manje često	--	Često
	Ginekomastija		Manje često	--	--
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Abazija, poremećaj načina hoda	Manje često	--	--	--
	Astenija	Manje često	Manje često	--	Nepoznato
	Nelagoda, malaksalost	Manje često	Manje često	--	--
	Umor	Često	Često	Manje često	--
	Bol u prsima koja nije povezana sa srcem	Manje često	Manje često	--	--
	Edem	Često	Često	--	--
	Bol	--	Manje često	--	--
	Pireksija	--	--	--	Nepoznato
Pretrage	Povišeni lipidi		--		Vrlo često
	Povišena dušična urea u krvi	Manje često	--	--	--
	Povišena mokraćna kiselina u krvi	Manje često	--	--	
	Glikozurija				Rijetko
	Sniženi kalij u krvi	Manje često	--	--	--
	Povišen kalij u krvi	--	--	Nepoznato	--
	Povećanje tjelesne težine	Manje često	Manje često	--	--
	Smanjenje tjelesne težine	--	Manje često	--	--

* Vidjeti dio 4.4 Fotosenzitivnost
** Uglavnom upućuje na kolestazu

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem Exforge HCT-om. Glavni simptom predoziranja valsartanom je izrazita hipotenzija s omaglicom. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sistemska hipotenzija, uključujući šok sa smrtnim ishodom, prilikom primjene amlodipina.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Amlodipin/Valsartan/Hidroklorotiazid
Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja Exforge HCT-om zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Amlodipin
Ako je lijek uzet nedavno, u obzir dolazi izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Pokazano je da primjena aktivnog ugljena zdravim dobrovoljcima odmah nakon ili do dva sata nakon ingestije amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina.
Amlodipin se ne može ukloniti hemodijalizom.

Valsartan
Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

Hidroklorotiazid
Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je sa smanjenjem elektrolita (hipokalijemijom, hipokloremijom) i hipovolemijom kao rezultatom obilne diureze. Najčešći znaci i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može rezultirati spazmima mišića i/ili pojačati aritmiju povezanu s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmijskih lijekova. Stupanj uklanjanja hidroklorotiazida hemodijalizom nije utvrđen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09DX01.

Mehanizam djelovanja

Exforge HCT kombinira tri antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada skupini kalcijevih antagonista, valsartan pripada skupini antagonista angiotenzina II, a hidroklorotiazid pripada skupini tiazidnih diuretika. Kombinacija ovih lijekova ima dodatni antihipertenzivni učinak.

Amlodipin/Valsartan/Hidroklorotiazid

Klinička djelotvornost i sigurnost
Exforge HCT je ispitivan u dvostruko slijepoj, aktivno kontroliranom ispitivanju u hipertenzivnih bolesnika. Ukupno je 2271 bolesnik s umjerenom do teškom hipertenzijom (početna srednja vrijednost sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka bila je 170/107 mmHg) liječen amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom od 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hidroklorotiazidom od 320 mg/25 mg, amlodipinom/ valsartanom od 10 mg/320 mg, odnosno hidroklorotiazidom/amlodipinom od 25 mg/10 mg. Na početku ispitivanja bolesnicima su dane niže doze kombiniranih lijekova koje su titrirane do pune doze liječenja do 2. tjedna.

U 8. tjednu, srednja vrijednost sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka bila je 39,7/24,7 mmHg s Exforge HCT-om, 32,0/19,7 mmHg s valsartanom/hidroklorotiazidom, 33,5/21,5 mmHg s amlodipinom/valsartanom te 31,5/19,5 mmHg s amlodipinom/hidroklorotiazidom. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnoga tlaka postignuto trojnom kombinacijskom terapijom bilo je statistički superiornije od onoga postignutog bilo kojim od tri dvojna kombinacijska liječenja. Sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka postignuto Exforge HCT-om bilo je 7,6/5,0 mmHg veće nego s valsartanom/hidroklorotiazidom, za 6,2/3,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/valsartanom te za 8,2/5,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/hidroklorotiazidom. Potpuni učinak na sniženje krvnog tlaka postignut je nakon 2 tjedna primjene najviše doze Exforge HCT-a. Statistički veći udjeli bolesnika postigli su kontrolu krvnog tlaka (<140/90 mmHg) s Exforge HCT-om (71%) u usporedbi s primjenom bilo koje od tri dvojne kombinacijske terapije (45-54%) (p<0,0001).

U podskupini od 283 bolesnika u kojih se usredotočilo na praćenje ambulantno izmjerenog krvnog tlaka, opaženo je klinički i statistički superiornije sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka unutar 24 sata uz trojnu kombinaciju u usporedbi s valsartanom/hidroklorotiazidom, valsartanom/amlodipinom i hidroklorotiazidom/amlodipinom.

Amlodipin

Mehanizam djelovanja
Amlodipinska komponenta Exforge HCT-a inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je direktni relaksirajući učinak na glatke mišiće krvnih žila, što uzrokuje smanjenje perifernog vaskularnog otpora i krvnog tlaka.

Farmakodinamički učinci
Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže i na dihidropiridinska i na ne-dihidropiridinska vezna mjesta. Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih iona kalcija u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije, što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog doziranja.

Koncentracije u plazmi koreliraju s učinkom i u mladih i u starijih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubreg, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u zdravih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom, nisu opaženi štetni učinci vezani uz elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je ispitivan u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Primjena u hipertenzivnih bolesnika
Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola i smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno i antilipidno liječenje u cilju sprječavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih randomizirano je u terapijske skupine i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Mehanizam djelovanja
Valsartan je lijek djelatan pri peroralnoj primjeni, koji je potentan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT_1, odgovornu za poznata djelovanja angiotenzina II.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tijekom ponavljane primjene, maksimalno se sniženje krvnog tlaka, s bilo kojom dozom općenito se postiže unutar 2-4 tjedna.

Hidroklorotiazid

Mehanizam djelovanja
Mjesto djelovanja tiazidnih diuretika primarno je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da receptor visokog afiniteta u bubrežnoj kori je primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida je kroz inhibiciju Na^+Cl^- simportera, pretpostavlja se nadmetanjem za mjesto vezanja Cl^-, čime se utječe na mehanizme reapsorpcije elektrolita: direktnim povećanjem izlučivanja natrija i klorida u otprilike podjednakoj mjeri, a indirektno smanjenjem volumena plazme putem ovog diuretskog djelovanja, s posljedičnim povećanjem aktivnosti renina u plazmi, lučenja aldosterona i gubitka kalija mokraćom te sniženja kalija u serumu.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462

kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (eng. odds ratio, OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Exforge HCT u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju esencijalne hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s ARB-ovima.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4).

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili ARB-ovima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Linearnost

Amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Nakon peroralne primjene Exforge HCT-a u normalnih, zdravih odraslih osoba, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se za 6-8 sati, valsartana unutar 3 sata, a hidroklorotiazida unutar 2 sata. Brzina i opseg apsorpcije amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida iz Exforge HCT-a jednaki su onima pri primjeni pojedinačnih doznih oblika.

Amlodipin

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene terapijskih doza samog amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se za 6–12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je izračunata između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija
Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se u hipertenzivnih bolesnika otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme.

Biotransformacija
Amlodipin se u velikoj mjeri (otprilike 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita.

Eliminacija
Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s poluvijekom eliminacije od otprilike 30 do 50 sati. Stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon kontinuirane primjene tijekom 7–8 dana. Mokraćom se izlučuje deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Valsartan

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene samog valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u 2–4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% i vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, to smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

Distribucija
Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94–97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija
Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit je farmakološki inaktivan.

Eliminacija
Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija
Apsorpcija hidroklorotiazida nakon peroralne doze je brza (t_{max} oko 2h). Povećanje srednje vrijednosti AUC-a je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako uopće postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida nakon peroralne primjene je 70%.

Distribucija
Prividni volumen distribucije je 4-8 l/kg. Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže na proteine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također akumulira u eritrocitima s razinom od otprilike 3 puta većom od razine u plazmi.

Biotransformacija
Hidroklorotiazid se eliminira uglavnom kao nepromijenjen lijek.

Eliminacija
Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme s prosječnim poluvijekom od 6 do 15 sati u fazi terminalne eliminacije. Nema promjene u kinetici hidroklorotiazida pri ponovljenom doziranju, a akumulacija je minimalna kad se dozira jednom dnevno. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje kao nepromijenjen lijek mokraćom. Bubrežni klirens se sastoji od pasivne filtracije i aktivne sekrecije u bubrežne tubule.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici (ispod 18 godina starosti)
Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (65 godina ili više)
Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladih i starijih bolesnika. U starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod krivulje (AUC) i poluvijek eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladih osoba, te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

Sistemska izloženost valsartanu bila je u starijih nešto veća nego u mladih; to međutim nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih starijih ispitanika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Kako i mladi i stariji bolesnici sve tri komponente jednako dobro podnose, preporučuju se normalni režimi doziranja (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega
Oštećenje bubrega ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina. Kao što se i očekuje za lijek čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega mogu stoga primati uobičajenu početnu dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kad postoji oštećenje bubrega, povećavaju se srednja vrijednost vršnih razina u plazmi i AUC vrijednosti hidroklorotiazida, a smanjuje se brzina izlučivanja mokraćom. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega opaženo je 3-puta povećanje AUC-a hidroklorotiazida. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega opaženo je 8-puta povećanje AUC-a. Exforge HCT je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, anurijom ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetre
Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za otprilike 40–60%. U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom bolešću jetre, izloženost (mjereno AUC vrijednostima) valsartanu u prosjeku je dva puta veća od one u zdravih dobrovoljaca (odgovarajuće uspoređenim s obzirom na dob, spol i težinu). Zbog valsartanske komponente Exforge HCT je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti djelove 4.2 i 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amlodipin/Valsartan/Hidroklorotiazid

U nizu nekliničkih ispitivanja sigurnosti, provedenih na nekoliko vrsta životinja s amlodipinom, valsartanom, hidroklorotiazidom, valsartanom/hidroklorotiazidom, amlodipinom/valsartanom te amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom (Exforge HCT), nije bilo dokaza sistemske toksičnosti ili toksičnosti za pojedini ciljni organ koji bi negativno utjecali na razvoj Exforge HCT-a za kliničku primjenu u ljudi.

Neklinička ispitivanja sigurnosti, u trajanju do 13 tjedana, provedena su s amlodipinom/ valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora. Primjena ove kombinacije u štakora je rezultirala očekivanim smanjenjem mase crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit i retikulociti), povišenjem uree u serumu, povišenjem kreatinina u serumu, povišenjem kalija u serumu, hiperplazijom jukstaglomerularnih (JG) stanica bubrega i žarišnim erozijama žljezdanog tkiva sluznice želuca. Sve navedene promjene bile su reverzibilne nakon 4-tjednog razdoblja oporavka te ih se smatra pretjeranim farmakološkim učincima.

Kombinacija amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida nije testirana na genotoksičnost ili karcinogenost, jer nema dokaza o bilo kakvoj interakciji između tih tvari koje se već dugo nalaze na tržištu. Međutim, ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti su provedena pojedinačno za amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid s negativnim rezultatima.

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija
Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti
Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta više* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m^2). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipin bezilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza
Štakori i miševi koji su dvije godine primali amlodipinom s hranom u koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnog doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakav dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore jednaka dvostrukoj,* najvišoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg izraženoj u mg/m^2) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakve učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma.

* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Valsartan

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6). Takve doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike su 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m^2 (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) u štakora su uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i dokazale promjene u hemodinamici bubrega (lagano povišen dušik iz ureje u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m^2 (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U marmoseta su pri usporedivim dozama promjene bile slične iako teže, osobito u bubrezima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju uključujući povišen dušik iz ureje u krvi i kreatinin.

Hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica
Hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
talk

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica
Hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)
makrogol 4000
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica
Hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)
makrogol 4000
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica
Hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)
makrogol 4000
talk
željezov oksid, žuti (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica
hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)
makrogol 4000
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC blisteri. Jedan blister sadrži 7, 10 ili 14 filmom obloženih tableta.
Veličina pakiranja: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ili 280 filmom obloženih tableta.
Višestruka pakiranja od 280 tableta, koja sadrže 20 kutija, od kojih svaka sadrži 14 tableta.

PVC/PVDC perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze za bolničku primjenu:
Veličina pakiranja: 56, 98 ili 280 filmom obloženih tableta
Višestruka pakiranja od 280 tableta, koja sadrže 4 kutije, od kojih svaka sadrži 70 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/569/001-012

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

EU/1/09/569/049-060

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
280 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/001	14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/002	28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/003	30 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/004	56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/005	90 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/006	98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/007	280 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/008	56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/009	98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/010	280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.
70x1 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/012	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/011	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70x1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/012	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/011	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
280 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/013	14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/014	28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/015	30 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/016	56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/017	90 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/018	98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/019	280 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/020	56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/021	98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/022	280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.
70x1 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/024	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/023	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70x1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/024	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/023	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
280 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/025	14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/026	28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/027	30 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/028	56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/029	90 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/030	98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/031	280 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/032	56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/033	98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/034	280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.
70x1 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/036	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/035	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70x1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/036	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 4 tableta)
EU/1/09/569/035	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
280 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/037	14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/038	28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/039	30 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/040	56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/041	90 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/042	98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/043	280 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/044	56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/045	98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/046	280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.
70x1 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/048	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/047	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70x1) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/048	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/047	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
280 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/049	14 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/050	28 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/051	30 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/052	56 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/053	90 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/054	98 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/055	280 filmom obloženih tableta
EU/1/09/569/056	56 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/057	98 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)
EU/1/09/569/058	280 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.
70x1 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/060	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/059	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 290 (4 pakiranja od 70x1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/569/060	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 20 kutija od 14 tableta)
EU/1/09/569/059	280 filmom obloženih tableta (višestruko pakiranje, 4 kutije od 70 tableta) (jedinična doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Exforge HCT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Exforge HCT
3. Kako uzimati Exforge HCT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Exforge HCT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Exforge HCT i za što se koristi

Exforge HCT tablete sadrže tri djelatne tvari koje se zovu amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid. Sve te tvari pomažu u kontroli povišenog krvnog tlaka.
- Amlodipin pripada skupini tvari koje se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin sprečava ulazak kalcija u stijenku krvne žile i tako sprečava sužavanje krvne žile.
- Valsartan pripada skupini tvari koje se nazivaju „antagonisti angiotenzin II receptora“. Angiotenzin II se stvara u tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila te na taj način povećava krvni tlak. Valsartan djeluje tako što blokira učinak angiotenzina II.
- Hidroklorotiazid pripada skupini tvari koje se nazivaju „tiazidni diuretici“. Hidroklorotiazid povećava izlučivanje mokraće, što također snižava krvni tlak.

Kao rezultat sva tri mehanizma, krvne žile se opuštaju i krvni tlak je snižen.

Exforge HCT se primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka u odraslih bolesnika čiji je krvni tlak već kontroliran dok uzimaju amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid te kojima uzimanje jedne tablete koja sadrži sve tri djelatne tvari može biti od koristi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Exforge HCT

Nemojte uzimati Exforge HCT
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Preporučuje se izbjegavati Exforge HCT u ranoj trudnoći– vidjeti dio Trudnoća.)
- ako ste alergični na amlodipin ili na bilo koji drugi blokator kalcijevih kanala, valsartan, hidroklorotiazid, lijekove dobivene sulfonamida (lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija prsišta ili mokraćnog sustava) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, nemojte uzeti Exforge HCT i porazgovarajte sa svojim liječnikom.

- ako imate bolest jetre, oštećenje žučnih kanalića u jetri (bilijarna ciroza) koje dovodi do nakupljanja žuči u jetri (kolestaza).
- ako imate **teške** probleme s bubrezima ili ako ste na dijalizi.
- ako ne možete stvoriti mokraću (anurija).
- ako je razina kalija ili natrija u Vašoj krvi preniska unatoč liječenju za povećanje razina kalija ili natrija u Vašoj krvi.
- ako je razina kalcija u Vašoj krvi previsoka unatoč liječenju kako bi se smanjila razina kalcija u Vašoj krvi.
- ako imate giht (kristali mokraćne kiseline u zglobovima).
- ako imate jako nizak krvni tlak (hipotenzija).
- ako imate suženje aortnog zaliska (stenoza aorte) ili kardiogeni šok (stanje u kojem Vaše srce ne može opskrbiti tijelo dovoljnom količinom krvi).
- ako patite od zatajivanja srca nakon srčanog udara.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, nemojte uzeti Exforge HCT i obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Exforge HCT

- ako imate nisku razinu kalija ili magnezija u Vašoj krvi (sa ili bez simptoma kao što su slabost mišića, spazmi mišića, poremećen srčani ritam).
- ako imate nisku razinu natrija u krvi (sa ili bez simptoma kao što su umor, smetenost, trzanje mišića, konvulzije).
- ako imate visoku razinu kalcija u krvi (sa ili bez simptoma kao što su mučnina, povraćanje, zatvor, bol u želucu, učestalo mokrenje, žeđ, slabost i trzanje mišića).
- ako imate probleme s bubrezima, ako Vam je presađen bubreg ili ako Vam je rečeno da imate suženje bubrežnih arterija.
- ako imate probleme s jetrom.
- ako imate ili ste imali zatajenje srca ili bolest koronarnih arterija, posebno ako je propisano da uzimate najvišu dozu Exforge HCT-a (10 mg/320 mg/25 mg).
- ako ste doživjeli srčani udar. Pridržavajte se pažljivo uputa svog liječnika o početnoj dozi. Liječnik može također provjeriti funkciju Vaših bubrega.
- ako Vam je liječnik rekao da imate suženje srčanih zalistaka (zvano „aortalna ili mitralna stenoza“) ili da je debljina vašeg srčanog mišića nenormalno povećana (zvano „opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija“).
- ako bolujete od aldosteronizma. To je bolest kod koje nadbubrežne žlijezde stvaraju previše hormona aldosterona. Ako se to odnosi na Vas, uzimanje Exforge HCT-a se ne preporučuje.
- ako bolujete od bolesti zvane sistemski eritematozni lupus (također zvana „lupus“ ili „SLE“).
- ako imate šećernu bolest (visoku razinu šećera u krvi).
- ako imate visoke razine kolesterola ili triglicerida u krvi.
- ako dobijete kožne reakcije kao što je osip nakon izloženosti suncu.
- ako ste imali alergijsku reakciju na druge lijekove za snižavanje krvnog tlaka ili diuretike (vrsta lijekova također poznata kao „tablete za mokrenje“), posebno ako patite od astme i alergija.
- ako ste bili bolesni (povraćanje ili proljev).
- ako ste uočili pojavu oticanja, osobito lica i grla, dok ste uzimali druge lijekove (uključujući inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima). Ako dobijete ove simptome, prekinite uzimati Exforge HCT i odmah se javite svom liječniku. Nemojte više nikad uzimati Exforge HCT.
- ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja Exforge HCT. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Exforge HCT bez savjetovanja s liječnikom.
- ako tijekom liječenja Exforge HCT-om osjetite omaglicu i/ili nesvjesticu, o tome što prije obavijestite svoga liječnika.

- ako osjetite smanjenje vida ili bol u oku. To bi mogli biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povišenog tlaka u Vašem oku, koji se može pojaviti unutar nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja Exforge HCT-a. Ako se ne liječi, može dovesti do trajnog oštećenja vida.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja Exforge HCT.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka Exforge HCT, odmah potražite liječničku pomoć.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Exforge HCT“.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti
Primjena Exforge HCT-a u djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje.

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)
Osobe u dobi od 65 i više godina mogu uzimati Exforge HCT u istoj dozi kao i druge odrasle osobe i na isti način na koji su do sada već uzimale tri djelatne tvari zvane amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid. Starijim bolesnicima, posebno onima koji uzimaju najvišu dozu Exforge HCT-a (10 mg/320 mg/25 mg), treba redovito kontrolirati krvni tlak.

Drugi lijekovi i Exforge HCT
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima ćete možda morati prekinuti uzimati jedan od lijekova. To je posebno važno ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova:

<u>Ne uzimajte zajedno s:</u>
- litijem (lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta depresije);
- lijekovima ili tvarima koje povećavaju količinu kalija u krvi. To uključuje nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij, lijekove koji štede kalij i heparin;
- ACE inhibitori ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Exforge HCT“ i „Upozorenja i mjere opreza“).

<u>Potreban je oprez s:</u>
- alkoholom, tabletama za spavanje i anesteticima (lijekovi koji bolesnicima omogućuju podvrgavanje kirurškim i drugim zahvatima);
- amantadinom (lijek za terapiju Parkinsonove bolesti, također se koristi za liječenje ili sprečavanje određenih bolesti uzrokovanih virusima);
- antikolinergijski lijekovi (lijekovi koji se koriste za liječenje raznih poremećaja, poput grčeva u probavnom sustavu, grča mokraćnog mjehura, astme, bolesti kretanja, grčeva mišića, Parkinsonove bolesti te kao pomoć uz anesteziju);
- antikonvulzivnim lijekovima i lijekovima za stabilizaciju raspoloženja koji se koriste za liječenje epilepsije i bipolarnoga poremećaja (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon);

- kolestiraminom, kolestipolom ili drugim smolama (tvari koje se uglavnom koriste za liječenje visokih razina masnoća u krvi);
- simvastatinom (lijekovi koji se koriste za kontrolu visokih razina kolesterola);
- ciklosporinom (lijek koji se koristi u presađivanju radi sprečavanja odbacivanja organa ili za druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis);
- citotoksičnim lijekovima (koriste se za liječenje raka), kao što su metotreksat ili ciklofosfamid;
- digoksinom ili drugim glikozidima digitalisa (lijekovi koji se koriste za liječenje srčanih problema);
- verapamilom, diltiazemom (lijekovi za srce);
- jodnim kontrastnim sredstvima (sredstva koja se koriste za pretrage snimanjem);
- lijekovima za liječenje šećerne bolesti (oralni lijekovi, poput metformina, ili inzulini);
- lijekovima za liječenje gihta, kao što je alopurinol;
- lijekovima koji mogu povisiti razine šećera u krvi (beta-blokatori, diazoksid);
- lijekovima koji mogu izazvati *„torsades de pointes“* (nepravilni otkucaji srca), kao što su antiaritmici (lijekovi koji se koriste za liječenje srčanih poremećaja) i neki antipsihotici;
- lijekovima koji mogu smanjiti količinu natrija u Vašoj krvi, kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici;
- lijekovima koji mogu smanjiti količinu kalija u Vašoj krvi, kao što su diuretici (tablete za izmokravanje), kortikosteroidi, laksativi, amfotericin ili penicilin G;
- lijekovima koji povisuju krvni tlak kao adrenalin ili noradrenalin;
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV infekcije/SIDA (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- lijekovima koji se koriste za liječenje čira ili upale jednjaka (karbenoksolon);
- lijekovima koji se koriste za ublažavanje bolova ili upale, posebno nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAILi), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore);
- mišićnim relaksansima (lijekovi koji se koriste za opuštanje mišića tijekom operacija);
- nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim tvarima koje se nazivaju „vazodilatatori“;
- drugim lijekovima za liječenje povišenog krvnog tlaka, uključujući metildopu;
- rifampicinom (koji se koristi, primjerice, za liječenje tuberkuloze), eritromicin, klaritromicin (antibiotici);
- gospinom travom;
- dantrolenom (infuzija za teške poremećaje tjelesne temperature);
- takrolimus (upotrebljava se za kontrolu imunološkog odgovora vašeg tijela, što omogućuje vašem tijelu da prihvati transplantirani organ);
- vitaminom D i kalcijevim solima.

Exforge HCT s hranom, pićem i alkoholom
Bolesnici kojima je propisan Exforge HCT ne smiju konzumirati grejp ili sok od grejpa. Grejp i sok od grejpa u nekih bolesnika može dovesti do povećanja razina djelatne tvari amlodipina u krvi, što može uzrokovati neočekivano pojačani učinak Exforge HCT-a na snižavanje krvnog tlaka. Porazgovarajte sa svojim liječnikom prije konzumacije alkohola. Alkohol može prouzročiti pretjerani pad Vašeg krvnog tlaka i/ili povećati mogućnost pojave omaglice ili nesvjestice.

Trudnoća i dojenje
Trudnoća
Morate **obavijestiti svog liječnika** ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati Exforge HCT prije trudnoće ili čim saznate da ste trudni te će Vas savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto Exforge HCT-a. Exforge HCT se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje
Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate početi dojiti. Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama. Exforge HCT se ne preporučuje majkama koje doje, a ako želite dojiti liječnik Vam može odabrati drugo liječenje, posebno ako je Vaše dijete novorođenče ili je prijevremeno rođeno.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Od ovog lijeka možete osjetiti omaglicu, pospanost, mučninu ili imati glavobolju. Ako osjetite ove simptome, nemojte voziti ni koristiti alate ili strojeve.

3. Kako uzimati Exforge HCT

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. To će Vam pomoći u postizanju najboljih rezultata i smanjenju rizika od nuspojava.

Uobičajena doza Exforge HCT-a je **jedna tableta** na dan.
- Tabletu je najbolje uzeti svaki dan u isto vrijeme. Najbolje je to učiniti ujutro.
- Progutajte cijelu tabletu s čašom vode.
- Exforge HCT možete uzimati s hranom ili bez nje. Ne uzimajte Exforge HCT s grejpom ili sokom od grejpa.

Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik Vam može predložiti višu ili nižu dozu.

Nemojte prekoračiti propisanu dozu.

Ako uzmete više Exforge HCT-a nego što ste trebali
Ako ste slučajno uzeli previše tableta Exforge HCT-a, odmah se obratite liječniku. Možda će Vam biti potrebna liječnička pomoć. U plućima se može nakupiti višak tekućine (plućni edem) te uzrokovati nedostatak zraka koji se može razviti do 24-48 sati nakon uzimanja lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Exforge HCT
Ako zaboravite uzeti dozu ovog lijeka, uzmite ju čim se sjetite i zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je već blizu vrijeme za sljedeću dozu, jednostavno uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme. **Nemojte** uzeti dvostruku dozu (dvije tablete odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Exforge HCT
Prestanak liječenja Exforge HCT-om može dovesti do pogoršanja bolesti od koje bolujete. Nemojte prestati uzimati lijek osim po uputi liječnika.

Redovito uzimajte ovaj lijek, čak i ako se osjećate dobro
Osobe s povišenim krvnim tlakom često ne osjećaju bilo kakve znakove ovog problema. Mnogi se osjećaju normalno. Vrlo je važno da ovaj lijek uzimate točno onako kako Vam je rekao liječnik radi postizanja najboljih rezultata i smanjenja rizika od nuspojava. Obavljajte planirane posjete liječniku, čak i ako se osjećate dobro.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kao za bilo koju kombinaciju koja sadrži tri djelatne tvari, nuspojave vezane za svaku pojedinačnu komponentu ne mogu se isključiti. Nuspojave prijavljene za Exforge HCT ili za jednu od tri komponente (amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid) navedene su niže i mogu se javiti kod uzimanja Exforge HCT.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati neodgodivo liječenje.
Odmah se javite liječniku ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava nakon uzimanja ovog lijeka:
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- omaglica
- niski krvni tlak (osjećaj nesvjestice, ošamućenost, nagli gubitak svijesti)

Manje često(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- jako smanjeno mokrenje (smanjena funkcija bubrega)

Rijetko(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- spontano krvarenje
- nepravilni rad srca
- poremećaj jetre

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- iznenadno piskanje pri disanju, bol u prsima, nedostatak zraka ili teškoće pri disanju
- oticanje očnih kapaka, lica ili usnica
- oticanje jezika i grla koje uzrokuje velike teškoće pri disanju
- intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev
- teške kožne reakcije, uključujući intezivan kožni osip, koprivnjaču, crvenilo kože po čitavom tijelu, jaki svrbež, stvaranje mjehurića, ljuštenje i oticanje kože, upalu sluznica (Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu) ili druge alergijske reakcije
- akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost)
- srčani udar
- upalu gušterače koja može uzrokovati jake bolove u trbuhu i leđima pri čemu se bolesnik općenito osjeća vrlo loše
- slabost, stvaranje modrica, vrućica i učestale infekcije
- ukočenost

Ostale nuspojave mogu uključivati:
Vrlo često (mogu se javiti u do1 na 10 osoba):
- niska razina kalija u krvi
- povišenje masnoća u krvi

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- pospanost
- palpitacije (svijesnost otkucaja Vašeg srca)
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- oticanje gležnjeva (edem)
- bol u trbuhu
- osjećaj nelagode u želucu nakon obroka
- umor
- glavobolja
- učestalo mokrenje
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi
- niska razina magnezija u krvi
- niska razina natrija u krvi
- omaglica, nesvjestica pri ustajanju
- smanjen apetit
- mučnina i povraćanje
- osip praćen svrbežom i druge vrste osipa
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj vrtnje
- poremećaj vida
- osjećaj nelagode u želucu
- bol u prsnom košu
- povišenje ureje, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi
- visoka razina kalcija, masti ili natrija u krvi
- sniženje kalija u krvi
- zadah iz usta
- proljev
- suha usta
- povećanje tjelesne težine
- gubitak apetita
- poremećen osjet okusa
- bol u leđima
- oticanje zglobova
- grčevi/slabost/bol u mišićima
- bol u udovima
- nemogućnost ili stajanja ili hodanja na normalan način
- slabost
- poremećaj koordinacije
- omaglica pri ustajanju ili nakon vježbanja
- nedostatak energije
- poremećaji spavanja
- trnci ili obamrlost
- neuropatija
- nagli, prolazni gubitak svijesti
- sniženi krvni tlak pri ustajanju
- kašalj
- nedostatak zraka
- nadraženo grlo
- pojačano znojenje
- svrbež
- oticanje, crvenilo i bol uzduž vene
- crvenilo kože
- drhtanje
- promjene raspoloženja
- tjeskoba
- depresija
- pospanost
- poremećaji okusa
- nesvjestica
- gubitak osjećaja boli
- smetnje vida
- poremećaj vida
- zvonjava u ušima
- kihanje/curenje iz nosa uzrokovano upalom sluznice nosa (rinitis)
- promijene navike pražnjenja crijeva
- loša probava
- ispadanje kose
- svrbljiva koža
- promjena boje kože

- poremećaj mokrenja
- pojačana potreba za mokrenjem noću
- povećan broj mokrenja
- nelagoda ili povećanje dojki u muškaraca
- bol
- loše osjećanje
- smanjenje tjelesne težine

Rijetko (mogu se javiti u do1 na 1000 osoba):
- niska razina krvnih pločica (ponekad s krvarenjem ili stvaranjem modrica ispod kože)
- šećer u mokraći
- visoka razina šećera u krvi
- pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
- nelagoda u trbuhu
- zatvor
- poremećaj jetre koji se može javiti zajedno s žutom kožom i očima ili tamno obojenom mokraćom (hemolitička anemija)
- povećana osjetljivost kože na sunce
- ljubičaste mrlje na koži
- poremećaji bubrega
- smetenost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjen broj krvnih pločica što može rezultirati stvaranjem neuobičajenih modrica ili lakog krvarenja (oštećenje crvenih krvnih stanica)
- oticanje desni
- nadutost u trbuhu (gastritis)
- upala jetre (hepatitis)
- žutilo kože (žutica)
- povišeni jetreni enzimi što može imati učinak na neke medicinske testove
- povećana napetost mišića
- upala krvnih žila često s kožnim osipom
- osjetljivost na svjetlost
- poremećaji koji kombiniraju krutost, nevoljno drhtanje i/ili poremećaje kretanja
- vrućica, grlobolja ili čirevi u ustima, učestalije infekcije (manjak ili niska razina bijelih krvnih stanica)
- blijeda koža, umor, nedostatk zraka, tamno obojana mokraća (hemolitička anemija, abnormalno raspadanje crvenih krvnih stanica ili u krvnim žilama ili drugdje u tijelu)
- smetenost, umor, grčevi i trzanje mišića, ubrzano disanje (hipokloremijska alkaloza)
- jaka bol u gornjem dijelu trbuha (upala gušterače)
- teškoće pri disanju s vrućicom, kašalj, zviždanje u plućima, nedostatak zraka (respiratorni distres, plućni edem, pneumonitis)
- osip lica, bol u zglobovima, poremećaj mišića, vrućica (eritematozni lupus)
- upala krvnih žila sa simptomima poput osipa, ljubičastih mrlja na koži, vrućica (vaskulitis)
- teška kožna bolest koja uzrokuje osip, crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, ljuštenje kože, vrućicu (toksična epidermalna nekroliza)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- promijene rezultata krvnih pretraga za bubrežnu funkciju; povišenje kalija u krvi; niska razina crvenih krvnih stanica
- poremećen nalaz crvenih krvnih stanica
- niska razina određenih vrsta bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- povišenje kreatinina u krvi

- poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije
- izrazito smanjeno mokrenje
- upala krvnih žila
- slabost, stvaranje modrica i učestale infekcije (aplastična anemija)
- slabljenje vida ili bol u očima uslijed visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta)
- nedostatak zraka
- jako smanjeno mokrenje (mogući znakovi poremećaja bubrega ili zatajivanja bubrega)
- teška kožna bolest koja uzrokuje osip, crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnicama, očima ili ustima, ljuštenje kože, vrućica (multiformni eritem)
- grčevi u mišićima
- vrućica (pireksija)
- stvaranje mjehura na koži (znak stanja koje se zove bulozni dermatitis)
- rak kože i usana (nemelanomski rak kože)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Exforge HCT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Exforge HCT se ne smije upotrijebiti ukoliko primjetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Exforge HCT sadrži

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Djelatne tvari u Exforge HCT-u su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata), valsartan i hidroklorotiazid. Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Djelatne tvari u Exforge HCT-u su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata), valsartan i hidroklorotiazid. Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Djelatne tvari u Exforge HCT-u su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata), valsartan i hidroklorotiazid. Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Djelatne tvari u Exforge HCT-u su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata), valsartan i hidroklorotiazid. Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, žuti željezov oksid (E172).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete
Djelatne tvari u Exforge HCT-u su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata), valsartan i hidroklorotiazid. Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, žuti željezov oksid (E172).

Kako Exforge HCT izgleda i sadržaj pakiranja
Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne tablete s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VCL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su blijedo žute, ovalne tablete s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VDL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne tablete s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VEL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete su žuto-smeđe, ovalne tablete s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VHL“ na drugoj strani. Približna veličina: 15 mm (dužina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete su žuto-smeđe, ovalne tablete s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „VFL“ na drugoj strani. Približna veličina: 19 mm (dužina) x 7,5 mm (širina).

Exforge HCT je dostupan u pakiranjima koja sadrže 14, 28, 30, 56, 90, 98 ili 280 filmom obloženih tableta, u višestrukim pakiranjima od 280 tableta (koja sadrže 4 kutije, od kojih svaka sadrži 70 tableta, ili 20 kutija, od kojih svaka sadrži 14 tableta), i u bolničkim pakiranjima koja sadrže 56, 98 ili 280 tableta u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

U Vašoj zemlji ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

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

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu