

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 320 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

Bílé oválné bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „VCL“ na straně druhé.

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

Světle žluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „VDL“ na straně druhé.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Žluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „VEL“ na straně druhé.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Hnědožluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „VHL“ na straně druhé.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

Hnědožluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „VFL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako substituční terapie u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován kombinací amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu (HCT) podávanou pomocí jednosložkových přípravků, nebo pomocí dvousložkového a jednosložkového přípravku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Exforge HCT je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na Exforge HCT by měli být pacienti kompenzováni na stálých dávkách monokomponentních přípravků užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Exforge HCT by měla být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Exforge HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Exforge HCT kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Exforge HCT kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Exforge HCT pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou až středně závažnou jaterní nedostatečností nebyla stanovena doporučená dávka amlodipinu. Při změně terapie u vhodných pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) s poruchou funkce jater na přípravek Exforge HCT musí být podán kombinovaný přípravek s nejnižší dostupnou dávkou amlodipinu.

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Exforge HCT, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při použití maximální dávky přípravku Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (65 roků nebo více)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při použití maximální dávky přípravku Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená. Při změně terapie u vhodných pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) na přípravek Exforge HCT musí být podán kombinovaný přípravek s nejnižší dostupnou dávkou amlodipinu.

Pediatrická populace

Použití Exforge HCT u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální hypertenze není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Exforge HCT je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Závažná porucha funkce ledvin (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Současné přípravku Exforge HCT s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.
- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce levokomorového odtoku (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou přípravku Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Exforge HCT. Exforge HCT by měl být užíván pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího Exforge HCT objeví nadměrná hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

V kontrolované studii přípravku Exforge HCT se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů by mělo být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru by mělo být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Léčba přípravkem Exforge HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenální (kardiogenní) poruchou funkce ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání přípravku Exforge HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nauzea, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby přípravkem Exforge HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Exforge HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Exforge HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky přípravku Exforge HCT.

Stenóza renální arterie

Přípravek Exforge HCT by měl být používán s opatrností při léčbě hypertenze u pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní

ledviny, vzhledem k tomu, že u těchto pacientů může dojít k nárůstu hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním přípravku Exforge HCT pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí. Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, doporučená dávka u těchto pacientů nebyla stanovena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není Exforge HCT vhodný pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Angioedém

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivek, který způsobuje obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka. Někteří z těchto pacientů již prodělali angioedém s jinými léčivými přípravky, včetně ACE. Pokud se objeví angioedém, léčba přípravkem Exforge HCT by měla být okamžitě přerušena a přípravek by neměl být znovu podáván.

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční/stav po infarktu myokardu

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba ACE inhibitory a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo úmrtím. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem. Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu by mělo vždy zahrnovat posouzení funkce ledvin.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky přípravku Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s mitrální stenózou nebo signifikantní aortální stenózou, která není vysokého stupně, zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený

bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání Exforge HCT u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Exforge HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikemie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikemii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Přípravek Exforge HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcemií a má být užíván pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání přípravku Exforge HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku by měly být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Exforge HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdne po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky přípravku Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC – non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC – basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC – squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita hydrochlorothiazidu.

Pacienti užívající hydrochlorothiazid mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání hydrochlorothiazidu má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Exforge HCT nebyly provedeny žádné formální studie interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známé pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že přípravek Exforge HCT může zvyšovat hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje

Jednotlivá složka Exforge HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan a HCT	Lithium	Při současném podávání lithia s ACE inhibitory, antagonisty receptorů pro angiotenzin II včetně valsartanu nebo thiazidy, bylo popsáno reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxické účinky. Riziko toxicity s Exforge HCT může být pravděpodobně dále zvýšeno tím, že thiazidy snižují renální clearance lithia. Při současném užívání se proto doporučuje pečlivě sledování hladiny lithia.
Valsartan	Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku	Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě.
Amlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Jednotlivá složka Exforge HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Amlodipin	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [<i>Hypericum perforatum</i>])	Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (>3 g/den), neselektivní NSAID</i>	NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány současně. Navíc současné podání přípravku Exforge HCT a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)</i>	Výsledky z in vitro studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty nebo narkotika</i>	Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.
	<i>Amantadin</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.
	<i>Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku</i>	Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
	<i>Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika) – Metformin</i>	Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
	<i>Cyklosporin</i>	Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

<i>Digitalisové glykosidy</i>	Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.
<i>Jodové kontrastní látky</i>	V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.
<i>Iontoměniče</i>	Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku</i>	Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečními diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku</i>	Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
<i>Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
<i>Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)</i>	Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
<i>Metyldopa</i>	Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anemie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.
<i>Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.
<i>Další antihypertensiva</i>	Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatancí, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI).

<i>Vasopresorické aminy</i> (např. noradrenalin, adrenalin)	Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.
<i>Vitamín D a soli vápníku</i>	Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí ARB, inhibitorů ACE nebo aliskirenu

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Zkušenosti s podáním přípravku Exforge HCT těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití přípravku Exforge HCT během prvního trimestru těhotenství a přípravek je kontraindikovaný během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka. Používání přípravku Exforge HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Exforge HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u přípravku Exforge HCT.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti užívající přípravek Exforge HCT by měli při řízení nebo obsluze strojů myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

Amlodipin má mírný až středně výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti léčení přípravkem Exforge HCT trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být schopnost reakce snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Exforge HCT uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s přípravkem Exforge HCT a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Exforge HCT byla hodnocena v jeho maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8 týdnů) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušování léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušování léčby přípravkem Exforge HCT točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací Exforge HCT mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojitě kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle tříd orgánových systémů a četnosti MedDRA, se týkají přípravku Exforge HCT (amlodipin/valsartan/HCT) a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Exforge HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)	--	--	--	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, selhání kostní dřeně	--	--	--	Velmi vzácné
	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo	--
	Hemolytická anemie	--	--	--	Velmi vzácné
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Neutropenie	--	--	Není známo	--
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo	Vzácné
	Aplastická anemie	--	--	--	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	--	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné

Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--	Vzácné
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Velmi vzácné
	Hypokalemie	Časté	--	--	Velmi časté
	Hypomagnesemie	--	--	--	Časté
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	Časté
	Zhoršení metabolického stavu diabetiků	--	--	--	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	Méně časté	--	Vzácné
	Nespavost/poruchy spánku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
	Zmatenost	--	Vzácné	--	--
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	--
	Závratě	Časté	Časté	--	Vzácné
	Posturální závratě, závratě při námaze	Méně časté	--	--	--
	Dysgeusie	Méně časté	Méně časté	--	--
	Extrapyramidový syndrom	--	Není známo	--	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	Vzácné
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	--
	Letargie	Méně časté	--	--	--
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Periferní neuropatie, neuropatie	Méně časté	Velmi vzácné	--	--
	Ospalost	Méně časté	Časté	--	--
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	--	--
	Třes	--	Méně časté	--	--
Hypestezie	--	Méně časté	--	--	
Poruchy oka	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	--	--	--	Není známo
	Poruchy vidění	--	Méně časté	--	--
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	--	Méně časté	--	--
	Vertigo	Méně časté	--	Méně časté	--
Srdeční poruchy	Palpitace	--	Časté	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	--
	Hypotenze	Časté	Méně časté	--	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	Časté
	Flebitida, tromboflebitida	Méně časté	--	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	--

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	--
	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté	--	--
	Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitis	--	--	--	Velmi vzácné
	Rýma	--	Méně časté	--	--
	Podráždění hrdla	Méně časté	--	--	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolest v horní části břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	Vzácné
	Zápach dechu	Méně časté	--	--	--
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--	--
	Zácpa	--	--	--	Vzácné
	Snížená chuť k jídlu	--	--	--	Časté
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	--
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	--	--
	Gastritis	--	Velmi vzácné	--	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--	--
	Nauzea	Méně časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkční testy, včetně nárůstu bilirubinu v krvi	--	Velmi vzácné**	Není známo
Hepatitida		--	Velmi vzácné	--	--
Intrahepatální cholestáza, žloutenka		--	Velmi vzácné	--	Vzácné

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--	
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Bulózní dermatitida	--	--	Není známo	--
	Kožní reakce podobné lupusu erythematoses, reaktivace kožního lupus erythematoses	--	--	--	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--	Není známo
	Exantém	--	Méně časté	--	--
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	--	--
	Fotosenzitivní reakce*	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Purpura	--	Méně časté	--	Vzácné
	Vyrážka	--	Méně časté	Není známo	Časté
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--	Časté
	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza	--	Není známo	--	Velmi vzácné
	Exfoliativní dermatitida	--	Velmi vzácné	--	--
	Stevens-Johnsonův syndrom	--	Velmi vzácné	--	--
Quinckeho edém	--	Velmi vzácné	--	--	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	--	Méně časté	--	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--	--
	Svalové křeče	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Svalová slabost	Méně časté	--	--	--
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Bolest končetin	Méně časté	--	--	--
	Otok kotníků	--	Časté	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Méně časté	--	Není známo	--
	Poruchy močení		Méně časté		
	Nykturie	--	Méně časté	--	--
	Polakisurie	Časté	Méně časté		
	Dysfunkce ledvin	--	--	--	Není známo
	Akutní renální selhání	Méně časté	--	--	Není známo
	Renální selhání a porucha funkce ledvin	--	--	Není známo	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Gynekomastie		Méně časté	--	--

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abázie, poruchy chůze	Méně časté	--	--	--
	Astenie	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Nepříjemné pocity, malátnost	Méně časté	Méně časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky	Časté	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--	--
	Horečka	--	--	--	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny lipidů		--		Velmi časté
	Zvýšení hladiny urey	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení hladiny kyseliny močové	Méně časté	--	--	
	Glykosurie				Vzácné
	Snížení draslíku v krvi	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení draslíku v krvi	--	--	Není známo	--
	Nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté	Méně časté	--	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--	--

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita

** Nejčastěji odpovídající cholestáze

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorothiazidem a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Exforge HCT. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Exforge HCT vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vazokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Amlodipin

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nauzea a ospalost. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmiie spojené se současným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky působící na systém renin-angiotenzin-aldosteron, antagonisté angiotenzinu II a jiné kombinace, ATC kód: C09DX01.

Mechanismus účinků

Přípravek Exforge HCT kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Exforge HCT byl studován ve dvojitě zaslepené studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě přípravkem Exforge HCT, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě přípravkem Exforge HCT bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky přípravku Exforge HCT. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě přípravkem Exforge HCT (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

Mechanismus účinku

Amlodipinová složka přípravku Exforge HCT inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku.

Farmakodynamické účinky

Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dP/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu nebo atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo angínou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní angínou pectoris, vasospastickou angínou a angiograficky prokázanou chorobou koronárních cév.

Klinická účinnost a bezpečnost

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (>6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění

aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu <35 mg/dl nebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatální infarkt myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p=0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % proti 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Mechanismus účinku

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

Klinická účinnost a bezpečnost

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

Mechanismus účinku

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na⁺Cl⁻ symportéru pravděpodobně kompeticí s Cl⁻ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi hydrochlorothiazidem a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek hydrochlorothiazidu (≥50,000 mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti, odds ratio (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23-1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí hydrochlorothiazidu: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0-4,9) při vysokých dávkách (~25,000 mg) a na 7,7 (5,7-10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Exforge HCT u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Další: duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronu (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně (viz bod 4.4).

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Exforge HCT běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6-8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z přípravku Exforge HCT jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

Absorpce

Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

Eliminace

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě (C_{max}) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u najedené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace

Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace

Valsartan vykazuje multiexponenciální eliminaci ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod. a $t_{1/2\beta}$ cca 9 hod.). Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázán na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Biotransformace

Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

Eliminace

Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětsí pacienti (věk do 18 roků)

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších pacientů ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších pacientů, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. Přípravek Exforge HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupující dialýzu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40-60 %. U pacientů s mírnou až středně závažnou chronickou poruchou funkce jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a tělesnou hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Exforge HCT kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Exforge HCT) na několika zvířecích druzích nebyly

prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj přípravku Exforge HCT pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikulocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besylátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myší obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myší, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a

byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina dusíku močoviny v krvi a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících srovnatelné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšením hladiny dusíku močoviny v krvi a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000
Mastek

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

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa
Makrogol 4000
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa
Makrogol 4000
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa
Makrogol 4000
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa
Makrogol 4000
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC blistry. Jeden blistr obsahuje 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet.
Vícečetné balení 280 tablet je složeno z 20 balení po 14 tabletách.

PVC/PVDC perforované blistry jednodávkové pro použití v nemocnici:
Velikost balení: 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet
Vícečetné balení 280 tablet je složeno ze 4 balení po 70 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

EU/1/09/569/001-012

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

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

EU/1/09/569/049-060

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 30. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Podmínky pro rozhodnutí o registraci	Termín splnění																																				
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní postupy léčivých látek, které jsou používány pro výrobu léčivých přípravků, přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a v případě potřeby změněny za účelem snížení kontaminace nitrosaminy na minimum.	Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise																																				
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby pro šarže léčivých látek, které byly použity při výrobě léčivých přípravků, byly zavedeny kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.	V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise																																				
<p>V případě N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA) musí držitel rozhodnutí o registraci pro danou léčivou látku zavést tato konkrétní opatření:</p> <p>1) Pro přechodné dvouleté období by měly být zavedeny tyto mezní hodnoty pro NDMA a NDEA:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Léčivá látka*</th> <th>Maximální denní dávka (v mg)</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tyto mezní hodnoty se nevztahují na šarže, u nichž byl zjištěn současný výskyt více než jednoho z uvedených N-nitrosaminů; takové šarže by měly být zamítnuty.</p> <p>2) Po uplynutí dvouletého přechodného období by měla být zavedena maximální mezní hodnota pro NDMA a NDEA 0,03 ppm.</p>	Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise</p> <p>Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise</p>
Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
280 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/001	14 potahovaných tablet
EU/1/09/569/002	28 potahovaných tablet
EU/1/09/569/003	30 potahovaných tablet
EU/1/09/569/004	56 potahovaných tablet
EU/1/09/569/005	90 potahovaných tablet
EU/1/09/569/006	98 potahovaných tablet
EU/1/09/569/007	280 potahovaných tablet
EU/1/09/569/008	56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/009	98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/010	280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
70x1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/012	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/011	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 280 (4 balení po 70) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/012	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/011	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
280 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/013	14 potahovaných tablet
EU/1/09/569/014	28 potahovaných tablet
EU/1/09/569/015	30 potahovaných tablet
EU/1/09/569/016	56 potahovaných tablet
EU/1/09/569/017	90 potahovaných tablet
EU/1/09/569/018	98 potahovaných tablet
EU/1/09/569/019	280 potahovaných tablet
EU/1/09/569/020	56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/021	98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/022	280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
70x1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/024	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/023	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 280 (4 balení po 70) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/024	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/023	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
280 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/025	14 potahovaných tablet
EU/1/09/569/026	28 potahovaných tablet
EU/1/09/569/027	30 potahovaných tablet
EU/1/09/569/028	56 potahovaných tablet
EU/1/09/569/029	90 potahovaných tablet
EU/1/09/569/030	98 potahovaných tablet
EU/1/09/569/031	280 potahovaných tablet
EU/1/09/569/032	56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/033	98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/034	280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
70x1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/036	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/035	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 280 (4 balení po 70) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/036	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/035	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
280 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/037	14 potahovaných tablet
EU/1/09/569/038	28 potahovaných tablet
EU/1/09/569/039	30 potahovaných tablet
EU/1/09/569/040	56 potahovaných tablet
EU/1/09/569/041	90 potahovaných tablet
EU/1/09/569/042	98 potahovaných tablet
EU/1/09/569/043	280 potahovaných tablet
EU/1/09/569/044	56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/045	98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/046	280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
70x1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/048	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/047	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 280 (4 balení po 70) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/048	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/047	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 320 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
280 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/049	14 potahovaných tablet
EU/1/09/569/050	28 potahovaných tablet
EU/1/09/569/051	30 potahovaných tablet
EU/1/09/569/052	56 potahovaných tablet
EU/1/09/569/053	90 potahovaných tablet
EU/1/09/569/054	98 potahovaných tablet
EU/1/09/569/055	280 potahovaných tablet
EU/1/09/569/056	56 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/057	98 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)
EU/1/09/569/058	280 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 320 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.
70x1 potahovaná tableta. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/060	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/059	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 320 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 280 (20 balení po 14) potahovaných tablet.

Vícečetné balení: 280 (4 balení po 70) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/569/060	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/569/059	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednodávkové balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod .

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Exforge HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Exforge HCT užívat
3. Jak se Exforge HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Exforge HCT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Exforge HCTa k čemu se používá

Exforge HCT tablety obsahují tři látky nazývané amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny látek známých jako thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

To znamená, že všechny tři látky způsobují uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Exforge HCT se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je již kontrolován užíváním amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu a kteří mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Exforge HCT užívat

Neužívejte přípravek Exforge HCT

- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také se doporučuje neužívat přípravek Exforge HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství.)
- jestliže jste alergický(á) na léčivé látky amlodipin nebo jiné blokátory kalciových kanálů, valsartan, hydrochlorothiazid, léky odvozené od sulfonamidů (léky užívané v léčbě hrudních či močových infekcí), nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický(á), neužívejte Exforge HCT a poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte onemocnění jater, zničené žlučovody v játrech (biliární cirhóza), vedoucí k zadržování žluči v játrech (cholestáza).
- jestliže trpíte **závažným** onemocněním ledvin nebo jste léčen(a) dialýzou.
- pokud nejste schopen(a) tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě, která zvyšuje hladinu draslíku či sodíku v krvi.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě, která snižuje hladinu vápníku v krvi.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).
- jestliže trpíte závažným snížením krevního tlaku (hypotenzí).
- jestliže máte zúžení aortální chlopně (aortální stenózu) nebo kardiogenní šok (stav, kdy srdce není schopno dodávat dostatečné množství krve do těla).
- jestliže trpíte srdečním selháním po srdeční příhodě.
- jestliže máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte Exforge HCT a řekněte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Exforge HCT se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- jestliže máte nízkou krevní hladinu draslíku či hořčíku (s nebo bez příznaků jako je svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus).
- jestliže máte nízkou krevní hladinu sodíku (s nebo bez příznaků jako je únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče).
- jestliže máte vysokou krevní hladinu vápníku (s nebo bez příznaků jako je pocit na zvracení, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby).
- jestliže máte problémy s ledvinami, jste po transplantaci ledvin nebo jste byl(a) informován(a), že máte zúžené ledvinné tepny.
- jestliže máte jaterní potíže.
- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční, především pokud máte předepsanou maximální dávku přípravku Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu. U zahajovací dávky dodržujte pečlivě pokyny svého lékaře. Váš lékař může také kontrolovat funkci ledvin.
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že je Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílená (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je choroba, při které tvoří nadledviny příliš mnoho hormonu zvaného aldosteron. Pokud máte toto onemocnění, použití přípravku Exforge HCT se nedoporučuje.
- jestliže trpíte chorobou zvanou systémový lupus erytematodes (též zvaný jen „lupus“ nebo „SLE“).
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte vysoké krevní hladiny cholesterolu či triglyceridů.
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.

- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak či diuretika (léky někdy označované jako „léky na odvodnění“), především pokud trpíte na astma a alergie.
- jestliže trpíte nevolností (zvracení nebo průjem).
- jestliže jste prodělal(a) otoky, zejména v obličeji a krku při podávání jiných léčivých přípravků (včetně inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu). Pokud se objeví tyto příznaky, přestaňte užívat přípravek Exforge HCT a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Přípravek Exforge HCT byste neměl(a) znovu užívat.
- jestliže se u Vás objeví závratě a/nebo omdlávání během léčby přípravkem Exforge HCT, informujte co nejdříve svého lékaře.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Exforge HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.
- jestliže užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.
- v případě, že jste prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku Exforge HCT si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě “Neužívejte přípravek Exforge HCT“.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká, řekněte to svému lékaři.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Exforge HCT dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Starší lidé (65 let a více)

Přípravek Exforge HCT může být užíván pacienty ve věku 65 let a více ve stejných dávkách jako u ostatních dospělých a stejným způsobem, jakým dříve užívali tři léčivé látky amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Starší pacienti, zvláště pokud užívají maximální dávku přípravku Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), by měli mít pravidelně kontrolován krevní tlak.

Další léčivé přípravky a Exforge HCT

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To je obzvláště důležité, jestliže užíváte kterýkoli z léků uvedených níže:

Neužívejte společně:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin
- inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě “Neužívejte přípravek Exforge HCT“ a “Upozornění a opatření“).

Opatrnost je třeba u:

- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony);
- amantadin (léčba Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění);
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii);
- antiepileptika a léky stabilizující náladu používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především k léčbě vysokých hladin tuků v krvi);
- simvastatin (léčivý přípravek užívaný k léčbě vysokého cholesterolu);
- cyklosporin (lék používaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu a u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy či atopické dermatitidy);
- cytotoxické léky (užívané k léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid;
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch);
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody);
- léky k léčbě diabetu (perorální látky, jako je metformin, nebo inzuliny);
- léky k léčbě dny, jako je allopurinol;
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi (beta blokátory, diazoxid);
- léky, které mohou vyvolat „*torsades de pointes*“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika;
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky k léčbě epilepsie.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, amfotericin nebo penicilin G;
- léky ke zvýšení krevního tlaku jako je adrenalin nebo noradrenalin;
- léčivé přípravky používané k léčbě HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol);
- léky k léčbě jícnových vředů a zánětu (karbenoxolon);
- léky užívané k úlevě od bolesti či zánětu, především nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory);
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou používány během operací);
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatancia“;
- jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu;
- rifampicin (používá se například k léčbě tuberkulózy), erythromycin, klarithromycin (antibiotika);
- třezalka tečkovaná;
- dantrolen (infúze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- vitamin D a soli vápníku.

Exforge HCT s jídlem, pitím a alkoholem

Pacienti mající předepsaný přípravek Exforge HCT by se měli vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Exforge HCT na snižování krevního tlaku. Před požitím alkoholu, se poraďte se svým lékařem. Alkohol může příliš snížit Váš krevní tlak a/nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku závratí či omdlení.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte **sdělit svému lékaři**, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Exforge HCT před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Exforge HCT. Podávání přípravku Exforge HCT se v časném těhotenství nedoporučuje a Exforge HCT nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojít. Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Léčba přípravkem Exforge HCT není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojít, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek Vám může způsobit závrať, ospalost, pocit na zvracení nebo bolest hlavy. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se Exforge HCT užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Exforge HCT je **jedna tableta** denně.

- Vhodné je užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tabletou polykejte celou a zapíjejte vodou.
- Exforge HCT můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte Exforge HCT s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Nepřekračujte předepsanou dávku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Exforge HCT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet Exforge HCT, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Může se stát, že budete potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Exforge HCT

Pokud zapomenete užít dávku tohoto léku, užíjte ji hned, jak si vzpomenete, a další dávku užíjte v normální čas. Pokud se již skoro blíží čas na další dávku, měl(a) byste jen užít tuto další dávku v normální čas. **Nezdvojnásobujte následující dávku** (dvě tablety naráz), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Exforge HCT

Ukončení léčby přípravkem Exforge HCT může způsobit zhoršení onemocnění. Nepřestávejte užívat svůj lék, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Užívejte tento lék pravidelně, i když se cítíte v pořádku

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepocítí žádné příznaky či problémy. Mnoho z nich se cítí normálně. Je velmi důležité užívat tento lék přesně tak, jak Vám doporučil Váš lékař, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků a aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Dodržujte kontroly u lékaře, i když se cítíte dobře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jako u všech kombinací obsahující tři léčivé látky nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s přípravkem Exforge HCT nebo jednou z jeho tří léčivých látek (amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid) jsou uvedeny níže a mohou nastat při použití přípravku Exforge HCT.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah. Informujte svého lékaře okamžitě, pokud se u vás objeví jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků po užívání tohoto léku:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- závratě
- nízký krevní tlak (pocit slabosti, točení hlavy, náhlá ztráta vědomí)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- závažně snížená tvorba moči (snížená funkce ledvin)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):

- samovolné krvácení
- nepravidelný tep
- onemocnění jater

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):

- náhlé sípání, bolest na hrudi, dušnost nebo obtížné dýchání
- otok očních víček, obličeje nebo rtů
- otok jazyka a krku, který způsobuje velké potíže s dýcháním
- závažné kožní reakce, včetně intenzivní kožní vyrážky, kopřivky, zarudnutí kůže po celém těle, svědění, puchýřků, olupování a otoku kůže, zánětu sliznice (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza) nebo jiné alergické reakce
- srdeční infarkt
- zánět slinivky břišní, který může způsobit závažné bolesti břicha a zad doprovázené pocitem nevolnosti
- slabost, modřiny, horečka a časté infekce
- ztuhlost

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladin lipidů v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- ospalost
- palpitace (bušení srdce)
- návaly horka
- otok kotníků (edém)
- bolest břicha
- nepříjemné pocity v žaludku po jídle
- únava
- bolest hlavy
- časté močení
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při vstávání
- snížená chuť k jídlu
- pocit na zvracení a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné typy vyrážek
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- rychlé tlučení srdce
- pocit točení
- poruchy zraku
- nepříjemné pocity v žaludku
- bolest na hrudi
- zvýšení krevní hladiny močoviny, kreatininu a kyseliny močové
- vysoké hladiny vápníku, tuků či sodíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- zápach dechu
- průjem
- sucho v ústech
- zvýšení tělesné hmotnosti
- ztráta chuti k jídlu
- porucha vnímání chuti
- bolest zad
- otoky kloubů
- křeče, slabost či bolest svalů
- bolest končetin
- neschopnost normálně stát či chodit
- slabost
- abnormální koordinace
- závratě při postavení či při cvičení
- nedostatek energie
- poruchy spánku
- mravenčení či pocit znecitlivění
- neuropatie
- náhlé přechodné ztráty vědomí
- nízký krevní tlak při postavení
- kašel
- dušnost
- podráždění v hrdle
- nadměrné pocení
- svědění

- otok, zarudnutí a bolest podél žíly
- zčervenání kůže
- třes
- změny nálady
- úzkost
- deprese
- nespavost
- změny chuti
- mdloby
- ztráta vnímání bolesti
- poruchy zraku
- postižení zraku
- zvonění v uších
- kýchání / rýma způsobená zánětem nosní sliznice (rýma)
- změna vyprazdňování
- zažívací potíže
- vypadávání vlasů
- svědění kůže
- změna barvy kůže
- porucha močení
- zvýšená potřeba močení v noci
- častější močení
- potíže nebo zvětšení prsů u mužů
- bolest
- pocit nevolnosti
- snížení tělesné hmotnosti

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):

- nízký počet krevních destiček (někdy s krvácením či tvorbou modřin pod kůží)
- cukr v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení diabetického metabolického stavu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- jaterní poruchy, které se mohou objevit společně se žlutnutím kůže a očí, nebo tmavá moč (hemolytická anémie)
- zvýšená citlivost kůže na slunci
- fialové kožní skvrny
- poruchy ledvin
- zmatenost

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):

- snížení počtu bílých krvinek
- snížení počtu krevních destiček, což může mít za následek neobvyklé modřiny nebo snadné krvácení (poškození červených krvinek)
- otok dásní
- nadýmání (gastritida)
- zánět jater (hepatitida)
- zežloutnutí kůže (žloutenka)
- zvýšení jaterních enzymů, které mohou mít vliv na některé lékařské testy
- zvýšené svalového napětí
- zánět cév, často s kožní vyrážkou
- citlivost na světlo

- poruchy kombinující ztuhlost, třes a / nebo poruchy hybnosti
- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (nedostatek nebo nízký počet bílých krvinek)
- bledá pokožka , únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anémie, abnormální rozpad červených krvinek buď v krevních cévách, nebo jinde v těle)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání, hypochloremická alkalóza)
- závažná bolest v horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- potíže s dýcháním a horečkou , kašel, sípot , dušnost (dechové tísně, plicní edém, pneumonie)
- vyrážka na obličeji (lupus erythematodes), bolest kloubů, svalové poruchy, horečka
- zánět krevních cév s příznaky jako je vyrážka, purpurově - červené skvrny, horečka (vaskulitida)
- závažná kožní onemocnění, která způsobují vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- změny v krevních testech funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi, nízká hladina červených krvinek
- abnormální testy červených krvinek
- nízká hladina určitého typu bílých krvinek a krevních destiček
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- abnormální výsledky jaterních funkčních testů
- závažně snížené močení
- zánět cév
- slabost, modřiny a časté infekce (aplastická anémie)
- snížení zraku nebo bolest v očích kvůli vysokému tlaku (možné příznaky akutního glaukomu s uzavřeným úhlem)
- dušnost
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky poruchy ledvin nebo selhání ledvin)
- závažná kožní onemocnění, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, loupání kůže a horečka (erythema multiforme)
- svalová křeč
- horečka (pyrexie)
- tvorba puchýřů na kůži (známka onemocnění zvaného bulózní dermatitida)
- rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Exforge HCT uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru (za EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte přípravek Exforge HCT, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Exforge HCT obsahuje

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

Léčivými látkami přípravku Exforge HCT jsou amlodipinum (ve formě amlodipini besilas), valsartanum a hydrochlorothiazidum. Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza; krosповidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; oxid titaničitý (E171).

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

Léčivými látkami přípravku Exforge HCT jsou amlodipinum (ve formě amlodipini besilas), valsartanum a hydrochlorothiazidum. Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza; krosповidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; oxid titaničitý (E171); žlutý oxid železitý (E172); červený oxid železitý (E172).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Léčivými látkami přípravku Exforge HCT jsou amlodipinum (ve formě amlodipini besilas), valsartanum a hydrochlorothiazidum. Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza; krosповidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; žlutý oxid železitý (E172).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

Léčivými látkami přípravku Exforge HCT jsou amlodipinum (ve formě amlodipini besilas), valsartanum a hydrochlorothiazidum. Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza; krosповidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; žlutý oxid železitý (E172).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

Léčivými látkami přípravku Exforge HCT jsou amlodipinum (ve formě amlodipini besilas), valsartanum a hydrochlorothiazidum. Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 320 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocnými látkami jsou mikrokrystalická celulóza; krosповidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; žlutý oxid železitý (E172).

Jak Exforge HCT vypadá a co obsahuje toto balení

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety jsou bílé oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VCL“ na straně druhé.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety jsou světle žluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VDL“ na straně druhé.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety jsou žluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VEL“ na straně druhé.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety jsou hnědožluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VHL“ na straně druhé.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety jsou hnědožluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VFL“ na straně druhé.

Přípravek Exforge HCT je dostupný v baleních obsahujících 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet, ve vícečetných baleních obsahujících 280 tablet (složených ze 4 balení po 70 tabletách nebo z 20 balení po 14 tabletách) a nemocničních baleních obsahujících 56, 98 nebo 280 tablet v perforovaných blistrech jednodávkových. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příloha IV

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčivé přípravky obsahující sartany jsou důležitou možností léčby závažných nebo potenciálně závažných onemocnění, jako je hypertenze nebo některá onemocnění srdce či ledvin. O účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících sartany jako takových není v případě těchto indikací pochyb a nejsou v tomto přezkoumání zpochybňovány. Toto přezkoumání se týká zejména skutečnosti, že byla zjištěna kontaminace sartanů N-nitrosaminy (zejména NDMA nebo NDEA), z toho vyplývajícího dlouhodobého rizika pro pacienty a opatření k co největší minimalizaci uvedené kontaminace.

Nitrosaminy jsou z chemického hlediska jednoduché molekuly, které mohou vznikat při farmaceutickém výrobním postupu, kdykoli jsou přítomny sekundární (či terciární) aminy a dusitany, zpravidla v kyselém prostředí. To jsou souvislosti tohoto postupu přezkoumání. Je však třeba poznamenat, že nitrosaminy mohou vznikat také v mnoha jiných situacích včetně biologických procesů.

NDMA a NDEA patří mezi nejsilnější známé mutagenní karcinogeny. Jakmile byl problém kontaminace nitrosaminy zjištěn, přijaly příslušné orgány v celé EU okamžitá předběžná opatření, např. stažení dotčených šarží z lékáren. Zpočátku to bylo nutné pouze v případě léčivých přípravků s obsahem valsartanu od několika výrobců, později se však jednalo o některé další sartany s tetrazolovou kruhovou strukturou.

Posouzení nadměrného rizika nádorového onemocnění

Dopad NDMA a NDEA na lidské zdraví se v současnosti vyvozuje pouze ze studií na zvířatech. Mechanismy poškození DNA, které byly při těchto studiích pozorovány, jsou ovšem relevantní i u lidí a údaje z pokusů na lidských buňkách prováděných *in vitro* se významně neliší od údajů z pokusů na buňkách zvířat, je tedy prozíravé předpokládat, že účinky pozorované u zvířat se mohou po expozici dostatečně velkému množství nitrosaminů vyskytnout také u lidí.

Kromě NDMA a NDEA byly v několika léčivých přípravcích s obsahem sartanů zjištěny i jiné N-nitrosaminy. Má se za to, že rizika vyplývající z vícenásobné expozice se u pacientů sčítají, neboť mutagenní karcinogeny jsou v současné době považovány za toxiny se sumací účinku.

Pokyny ICH M7 (R1) stanoví zásady pro určení mezních hodnot pro mutagenní / DNA ovlivňující nečistoty. Přijatelná dávka se určí na základě odvození z karcinogenního rizika z údajů o kancerogenitě u hlodavců, a to jako dávka, která způsobí nádorové onemocnění u jednoho jedince ze 100 000, kteří byli dané nečistotě celoživotně vystaveni. Tyto pokyny řadí N-nitrosaminy do skupiny sloučenin vzbuzujících obavy. Výskyt N-nitrosaminových nečistot v léčivých látkách, jako jsou sartany, jež jsou určeny k dlouhodobému užívání, by proto měl být snížen na minimum.

Není možné provést úplné posouzení rizik u pacientů, kteří byli v minulosti vystaveni nečistotám NDMA nebo NDEA v sartanech, zejména v látce valsartan, u níž byla zjištěna nejvyšší kontaminace nitrosaminy, neboť skutečný rozsah expozice pacientů není znám. Pro posouzení rizika u jednotlivců by byly zapotřebí údaje o konkrétních léčivých přípravcích a jejich šaržích, které každý jednotlivý pacient užíval. Posouzení rizik proto vychází z potenciálně nejhoršího scénáře, jímž by byla částečně kombinovaná expozice nejvyšším hlášeným hodnotám NDEA po dobu čtyř let (2011–2015) a NDMA po dobu šesti let (2012–2018) ze sartanů, která by na základě odvození z výsledků studií na potkanech podle pokynů ICH M7 (R1) vedla k teoretickému kumulativnímu nadměrnému riziku vzniku nádorového onemocnění 29,5 : 100 000, resp. 1 : 3 390 (0,029 %). Vzhledem k tomu, že celoživotní riziko vzniku nádorového onemocnění u evropské populace je přibližně 50 %, považuje se toto další riziko za velmi nízké.

Úvahy o sledování exponovaných pacientů

Výše uvedené velmi malé teoretické riziko je třeba porovnat s riziky možných opatření ke sledování pacientů, např. koloskopie nebo gastrokopie, které by mohly teoretické nadměrné riziko nádorového onemocnění převyšovat. Například nedávný přezkum odhadl riziko perforace v případě screeningové koloskopie na 4 z 10 000 případů (interval spolehlivosti 95 %, 2–5) a riziko rozsáhlého krvácení na 8 z 10 000 případů (interval spolehlivosti 95 %, 5–14). Dalšími zjištěnými významnými faktory, jež jsou spojeny jak s gastrointestinálními, tak jinými komplikacemi, jsou pokročilý věk, komorbidita a užívání antikoagulancií. Kromě toho stále není dostatečně objasněno, na které orgány mají NDMA a NDEA u lidí toxické účinky.

Z těchto důvodů nemohl výbor CHMP identifikovat metody screeningu nádorových onemocnění, které by pro pacienty byly prospěšné.

Opatření k zmírnění rizika

V příslušných případech byla přijata vhodná regulační opatření (např. karanténa nebo stažení šarží).

Aby se v budoucnu minimalizovalo riziko opakování podobné kontaminace, je potřeba přijmout další opatření.

Výbor CHMP na základě všech dostupných údajů požaduje:

1. povinné posuzování rizik výrobních postupů léčivých látek s cílem vyhodnotit teoretické riziko vzniku N-nitrosaminů a kontaminace jimi;
2. v případě potřeby změnu výrobních postupů s cílem snížit kontaminaci na minimum;
3. zavedení kontrolní strategie pro odhalování a omezení N-nitrosaminových nečistot v léčivých látkách (příp. v odůvodněných případech v jejich složkách).

Konkrétně výbor CHMP usoudil, že mezní hodnoty NDMA a NDEA by měly být tak nízké, jak je to technicky možné. V tomto ohledu by bylo podle dostupných údajů o analytických metodách možné u NDMA a NDEA dosáhnout mezní hodnoty kvantifikace 0,03 ppm. Tato mezní hodnota je považována za dostatečně spolehlivý práh pro léčivé látky, jehož lze technicky dosáhnout. Oproti hodnotám denní dávky, které byly vypočteny na základě pokynů ICH M7 (R1) za pomoci neklinické toxikologie, je možné dosáhnout přidaných bezpečnostních faktorů v rozmezí 2,73–27,3 pro NDMA a 10,0–100 pro NDEA tak, že se 0,03 ppm určí jako společná technická cílová mezní hodnota pro NDEA a NDMA u léčivých látek obsahujících tetrazolové sartany. Daný přístup má za cíl udržet množství N-nitrosaminových nečistot co nejnižší, bez ohledu na typ sartanu nebo na dávku.

Limit 0,03 ppm pro NDPA a NDEA bude vymahatelný po uplynutí dvouletého přechodného období od oznámení rozhodnutí Komise. Během tohoto období mají držitelé rozhodnutí o registraci a výrobci povinnost zavést příslušné změny výrobních postupů léčivých látek a vypracovat vhodné analytické metody a zároveň zajistit dostatečné zásobování trhu těmito nezbytnými léčivými přípravky. Podle zásad uvedených v pokynech ICH M7 (R1) se na základě toxikologických údajů stanoví prozatímní mezní hodnoty s cílem udržovat v přechodném období tyto nečistoty na přijatelné úrovni. Tyto prozatímní mezní hodnoty vycházejí z maximální denní dávky povolené v EU pro jednotlivé typy sartanů, a proto jsou mezi nimi rozdíly, viz tabulka:

Léčivá látka	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Kandesartan	32	0,820	3,000

Pokud by byl v jedné šarži léčivé látky zjištěn současný výskyt NDMA i NDEA, měla by být daná šarže zamítnuta, neboť kombinovaná kontaminace by vedla ke kombinovanému riziku, které může být vyšší než zvýšení výskytu nádorového onemocnění o jeden případ ze 100 000.

Ačkoli se tato opatření soustředí na NDMA a NDEA, měly by být zásady použité v rámci tohoto postupu, pokud jde o toxikologické posouzení, kontrolní strategii a změny výrobních postupů léčivých látek, obdobně použity i v případech ostatních nitrosaminů.

Pokud by byl zjištěn výskyt jiných nitrosaminů, měly by být příslušné orgány o této skutečnosti neprodleně informovány spolu s toxikologickým posouzením nečistoty, klinickým posouzením exponovaných pacientů, analýzou hlavních příčin a plánem nápravných opatření (např. změn výrobního postupu).

S ohledem na dostupné údaje posuzované v rámci tohoto postupu zůstává poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících sartany s tetrazolovou kruhovou strukturou celkově příznivý za předpokladu, že budou splněny stanovené podmínky.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravky obsahující sartany s tetrazolovou strukturou (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- Výbor CHMP přezkoumal údaje o kvalitě výrobních postupů sartanů s tetrazolovou strukturou, analytické údaje včetně výsledků testů a dostupných metod a toxikologické údaje dostupné pro N-nitrosaminy, jejichž výskyt byl v některých z těchto přípravků zjištěn. Výbor CHMP rovněž provedl posouzení rizik u pacientů, kteří byli dříve vystaveni NDMA a NDEA v sartanech, a na základě zásad uvedených v pokynech ICH M7 (R1) pomocí výpočtu stanovil hodnoty denních dávek, které jsou spojeny s přidaným celoživotním rizikem výskytu nádorového onemocnění u jednoho ze 100 000 pacientů.
- Na základě analýzy potenciálních hlavních příčin dospěl výbor CHMP k závěru, že všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli provést posouzení rizik výrobních postupů léčivých látek použitých v jejich konečných přípravcích s cílem vyhodnotit riziko vzniku N-nitrosaminů a kontaminace jimi.
- Dvouleté přechodné období se jeví jako přijatelné k tomu, aby byly přijaty změny výrobních postupů za účelem dosažení syntézy, při níž nedochází ke vzniku N-nitrosaminů, aby byly schváleny analytické metody pro kontrolní strategii a aby nedošlo k nedostatku léčivých přípravků.

- Během tohoto období by měl být přechodně udržován výskyt nečistot NDMA a NDEA v léčivých látkách na hodnotách, které byly vypočteny na základě zásad uvedených v pokynech ICH M7 (R1) s použitím ověřených chemických analýz.
- Po uplynutí přechodného období by měla být pro NDMA a NDEA zavedena maximální mezní hodnota 0,03 ppm, která odráží nejnižší kvantifikovatelnou hodnotu vycházející z možností dostupných analytických metod.
- V případě, že bude zjištěn výskyt jiných N-nitrosaminů, měly by být o této skutečnosti neprodleně informovány příslušné orgány spolu s toxikologickým posouzením nečistoty, klinickým hodnocením exponovaných pacientů, analýzou hlavních příčin a plánem nápravných opatření.
- S ohledem na nejistotu ohledně toho, na které orgány mají NDMA/NDEA u lidí toxické účinky, a s ohledem na rizika spojená s opatřeními ke sledování pacientů, např. kolonoskopií nebo gastrokopií, jež mohou přesahovat teoretické nadměrné riziko vzniku nádorového onemocnění, nemohl výbor CHMP určit metody screeningu nádorových onemocnění, které by pro pacienty byly prospěšné.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan zůstává i nadále příznivý za předpokladu, že budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v podmínkách registrace pro léčivé přípravky obsahující kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan.