

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 80 mg valsartan.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Donker gele, ronde filmomhulde tablet met schuin aflopende randen, bedrukt met “NVR” op de ene zijde en “NV” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Exforge is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht door amlodipine of valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Exforge is één tablet per dag.

Exforge 5 mg/80 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 5 mg of valsartan 80 mg alleen.

Exforge kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het wordt aanbevolen om Exforge met een beetje water in te nemen.

Individuele dosistitratie met de componenten (b.v. amlodipine en valsartan) wordt aanbevolen voordat wordt overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie. Wanneer het klinisch verantwoord is, mag directe verandering van monotherapie naar vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Voor het gemak kunnen patiënten die valsartan en amlodipine krijgen in afzonderlijke tabletten/capsules, overgezet worden op Exforge dat dezelfde dosiscomponenten bevat.

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosis is niet vereist voor patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Controle van kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Exforge aan patiënten met leverinsufficiëntie of met obstructieve galaandoeningen wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Bij oudere patiënten is voorzichtigheid vereist bij het verhogen van de dosis.

Kinderen en adolescenten

Het gebruik van Exforge wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.

Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m²) en patiënten die dialyse ondergaan.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten met ongecompliceerde hypertensie die behandeld werden met Exforge in placebo-gecontroleerde onderzoeken. Bij patiënten met een geactiveerd renine-angiotensinesysteem (zoals patiënten met volume- en/of zoutdepletie die hoge doses diuretica krijgen) die angiotensine receptorblokkers krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden. Verbetering van deze toestand alvorens Exforge toe te dienen of nauwkeurig medisch toezicht bij het starten van de behandeling zijn aanbevolen.

Als hypotensie optreedt met Exforge moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte verhogen (heparine, etc.) moet voorzichtig worden uitgevoerd en met frequente controle van de kaliumspiegels.

Nierarteriestenose

Over het gebruik van Exforge bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Exforge bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Uiterste voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Exforge wordt toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie of met obstructieve aandoeningen van de galwegen.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van Exforge is niet vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR >30 ml/min/1,73m²). Controle van de kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij milde nierinsufficiëntie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine-II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem is aangetast door de onderliggende ziekte.

Hartfalen

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotaemia en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebo-gecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Exforge is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

CYP3A4 inhibitoren

Een onderzoek bij oudere patiënten heeft aangetoond dat diltiazem het metabolisme van amlodipine remt, waarschijnlijk via CYP3A4 (de plasmaconcentratie wordt ongeveer met 50% verhoogd en het effect van amlodipine wordt versterkt). De mogelijkheid dat krachtiger remmers van CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) de plasmaconcentratie van amlodipine in grotere mate dan diltiazem kunnen verhogen kan niet worden uitgesloten.

CYP3A4 induceerders (anticonvulsiemiddelen [b.v. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, Hypericum perforatum)

Gelijktijdige toediening kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van amlodipine. Klinische controle is geïndiceerd, met mogelijke dosisaanpassing van amlodipine tijdens de behandeling van de induceerder en na het stoppen ervan.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere

Tijdens monotherapie werd amlodipine veilig toegediend met thiazidediuretica, bètablokkers, ACE-remmers, langwerkende nitraten, sublinguale nitroglycerine, digoxine, warfarine, atorvastatine, sildenafil, zuurremmende medicatie (aluminiumhydroxide gel, magnesiumhydroxide, simeticon), cimetidine, niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie, antibiotica en orale hypoglykemische medicatie.

Interacties met valsartan

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen

Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt, wordt voorgeschreven in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumplasmaspiegels aangeraden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), met inbegrip van selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAIDs

Wanneer angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-antagonisten en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico of verslechtering van de nierfunctie en een stijging van de kaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

Andere

Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Interacties met de gezamenlijke combinatie

Er werden geen geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd met Exforge en andere geneesmiddelen.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensieve middelen

Vaak gebruikte antihypertensieve middelen (bv. alfablokkers, diuretica) en andere geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, alfablokkers voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie) kunnen het antihypertensieve effect van de combinatie verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Exforge moet uit voorzichtigheid tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt. Het overschakelen naar een geschikte alternatieve behandeling moet gebeuren voor een geplande zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet Exforge zo spoedig mogelijk worden gestopt. Er is geen ervaring over het gebruik van Exforge bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat valsartan/amlodipine reproductieve toxiciteit heeft, in lijn met wat is beschreven voor valsartan en andere angiotensine-II-antagonisten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Exforge is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. (zie rubriek 4.3). Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap kunnen stoffen die het renine-angiotensine-systeem beïnvloeden, schade veroorzaken (hypotensie, nierinsufficiëntie, oligurie en/of anurie, oligohydrannie, craniale hypoplasie, groeivertraging in de uterus) en dood van de foetussen en pasgeborenen. Gevallen van pulmonaire hypoplasie, afwijkingen van het gelaat en contracties van de ledematen werden ook gemeld. Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen tonen geen bijwerkingen aan van amlodipine of andere calciumreceptorantagonisten op de gezondheid van de foetus. Nochtans is er een risico op verlengde geboorte. Indien blootstelling aan Exforge heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is een onderzoek met ultrasonen van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan angiotensine-II-antagonisten moeten nauwgezet worden gevolgd voor hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie.

Het is onbekend of valsartan en/of amlodipine in humane melk worden uitgescheiden. Valsartan werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Door de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen moet een beslissing worden genomen om ofwel de lactatie ofwel de behandeling te stoppen, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in acht genomen wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

amlodipine alleen kregen. In dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifeer oedeem naar dosering als volgt:

% patiënten met perifeer oedeem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	nvt	nvt	9,0	9,5

De gemiddelde incidentie van perifeer oedeem, gelijkwaardig gewogen over alle doseringen, was 5,1% met de valsartan/amlodipine-combinatie.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten.

Bijwerkingen die voordien werden gemeld met één van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen zijn bij gebruik van Exforge, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken met dit product werden waargenomen.

Amlodipine

Andere bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met amlodipine monotherapie, ongeacht de oorzaak van associatie met de onderzoeksmedicatie, waren als volgt:

De bijwerking die het vaakst werd waargenomen was braken. De bijwerkingen die minder vaak werden waargenomen waren alopecia, gewijzigd defaecatiepatroon, dyspepsie, dyspnoe, rhinitis, gastritis, hyperplasie van de gingiva, gynaecomastie, hyperglykemie, impotentie, toegenomen frequentie van urineren, leukopenie, malaise, veranderingen van stemming, myalgie, perifere neuropathie, pancreatitis, hepatitis, trombocytopenie, vasculitis, angioedema en multiform erytheem. Anginapijn, cholestatische geelzucht, verhoging van AST en ALT, purpura, huiduitslag en jeuk kunnen voorkomen.

Valsartan

Andere bijkomende bijwerkingen die gemeld zijn in klinische onderzoeken met valsartan monotherapie bij de indicatie hypertensie, ongeacht hun oorzaak van associatie met de onderzoeksmedicatie, waren als volgt:

Virale infecties, infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, rhinitis, neutropenie, slapeloosheid. Gewijzigde nierfunctie, vooral bij patiënten behandeld met diuretica of bij patiënten met beschadigde nieren, angioedema en hypersensitiviteit (vasculitis, plasmaziekte) kunnen voorkomen.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Exforge. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld.

Behandeling

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Exforge vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze

te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan en amlodipine worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), ATC-code: C09DB01

Exforge combineert twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. Amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine-II-antagonisten. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elke component afzonderlijk.

Amlodipine

De component amlodipine van Exforge remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikel functie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotrop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptor antagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De verhoogde plasmaspiegels van angiotensine II als gevolg van AT₁ receptor blokkade met valsartan kan het niet-geblokkeerde AT₂ receptor subtype stimuleren, wat het effect van de AT₁ receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking op de AT₁ receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT₁ receptor dan voor de AT₂ receptor.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE, ook bekend als kininase II, dat angiotensine I in angiotensine II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien angiotensine-II-antagonisten geen effect hebben op ACE en geen potentiëring van bradykinine of “substance P” teweegbrengen, is het onwaarschijnlijk dat ze hoest veroorzaken. In klinische onderzoeken waarin valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ($p < 0,05$) kleiner bij patiënten behandeld met valsartan in vergelijking met degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest gedurende een behandeling met een ACE-remmer, vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum toegediend kregen een hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer ($p < 0,05$). Valsartan bindt niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken en blijft behouden tijdens langetermijntherapie. Plotselinge stopzetting van valsartan is niet geassocieerd met een rebound-hypertensie of andere ongewenste klinische voorvallen.

Amlodipine/Valsartan

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken kregen meer dan 1.400 hypertensieve patiënten Exforge eenmaal per dag toegediend. Volwassenen met lichte tot matige ongecompliceerde essentiële hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 95 en < 110 mmHg) werden in de onderzoeken opgenomen. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico – hartfalen, type I diabetes en type II diabetes die onvoldoende onder controle is en een voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte in het afgelopen jaar – werden uitgesloten.

Binnen het therapeutisch dosisbereik veroorzaakt de combinatie van amlodipine en valsartan een dosis-afhankelijke additieve verlaging van de bloeddruk. Het bloeddrukverlagende effect van een eenmalige dosis van de combinatie hield 24 uur aan.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische bloeddruk in zittende houding tijdens de dalperiode < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 160 mg valsartan. Deze normalisatie trad op bij 75% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen en bij 62% van de patiënten die amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 53% van de patiënten die 160 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 10 mg en 5 mg amlodipine leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 6,0/4,8 mmHg en 3,9/2,9 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 160 mg valsartan bleven nemen.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische bloeddruk in zittende houding tijdens de dalperiode < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat

onder controle was met 10 mg amlodipine. Deze normalisatie trad op bij 78% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 67% van de patiënten die 10 mg amlodipine bleven nemen. De toevoeging van 160 mg valsartan leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 2,9/2,1 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 10 mg amlodipine bleven nemen.

Exforge werd ook bestudeerd in een actief gecontroleerd onderzoek bij 130 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg en < 120 mmHg. In dit onderzoek (bloeddruk bij uitgangswaarde 171/113 mmHg) veroorzaakte een behandeling met Exforge 5 mg/160 mg getitreerd naar 10 mg/160 mg een daling van de bloeddruk in zittende houding met 36/29 mmHg, in vergelijking met 32/28 mmHg voor een behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide 10 mg/12,5 mg getitreerd naar 20 mg/12,5 mg.

In twee langetermijn follow-up onderzoeken bleef het effect van Exforge meer dan één jaar behouden. Plotselinge stopzetting van Exforge ging niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met 5 mg amlodipine, kan amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg zorgen voor een bloeddrukcontrole die vergelijkbaar is met die, die wordt bereikt met 10 mg amlodipine maar minder oedeem veroorzaakt. Bij patiënten bij wie de bloeddruk adequaat onder controle is met 10 mg amlodipine, maar die onaanvaardbaar oedeem vertonen, kan amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg zorgen voor een vergelijkbare bloeddrukcontrole met minder oedeem. Leeftijd, geslacht en ras hadden geen invloed op de respons op Exforge.

Tot nu toe werd Exforge uitsluitend bij patiënten met hypertensie bestudeerd. Valsartan werd bestudeerd bij patiënten na een myocardinfarct en bij patiënten met hartfalen. Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaataandoeningen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine en valsartan is lineair.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ u en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 u). Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) met ongeveer

50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabooliet is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabooliet is farmacologisch inactief.

Excretie: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de faeces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Amlodipine/Valsartan

Na orale toediening van Exforge worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan en amlodipine respectievelijk binnen 3 en 6-8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Exforge zijn gelijk aan de biologische beschikbaarheid van valsartan en amlodipine wanneer de tabletten afzonderlijk worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek werden de volgende mogelijk klinisch relevante bijwerkingen waargenomen: Histopathologische tekenen van ontsteking van de kliermaag werden waargenomen bij mannelijke ratten na blootstelling aan ongeveer 1,9 (valsartan) en 2,6 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Bij hogere blootstellingen traden ulceratie en erosie van het maagslijmvlies op bij vrouwelijke en mannelijke dieren. Vergelijkbare veranderingen werden ook

waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

Een toegenomen incidentie en ernst van renale tubulaire basofilie/hyalinisatie, dilatatie en “casts”, en ook ontsteking met interstitiële lymfocyten en arteriolaire mediale hypertrofie werden waargenomen na een blootstelling aan 8-13 (valsartan) en 7-8 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Vergelijkbare veranderingen werden waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

In een embryo/foetus-ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van verwijde ureters, misvormde sternebrae en niet-geossificeerde falangen van de voorpoten waargenomen na blootstellingen aan ongeveer 12 (valsartan) en 10 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Verwijde ureters werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 12 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan). In dit onderzoek waren er uitsluitend geringe tekenen van maternale toxiciteit (matige afname van het lichaamsgewicht). Het no-observed-effect-level voor ontwikkelingseffecten werd waargenomen bij 3 (valsartan) en 4 (amlodipine) maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC).

Voor de afzonderlijke componenten is er geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet:

Microkristallijne cellulose

Crospovidon type A

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulsel:

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Macrogol 4000

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Eén blister bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/370/001
EU/1/06/370/002
EU/1/06/370/003
EU/1/06/370/004
EU/1/06/370/005
EU/1/06/370/006
EU/1/06/370/007
EU/1/06/370/008
EU/1/06/370/025
EU/1/06/370/026
EU/1/06/370/027

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17.01.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Donker gele, ovale filmomhulde tablet, bedrukt met “NVR” op de ene zijde en “ECE” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Exforge is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht door amlodipine of valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Exforge is één tablet per dag.

Exforge 5 mg/160 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 5 mg of valsartan 160 mg alleen.

Exforge kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het wordt aanbevolen om Exforge met een beetje water in te nemen.

Individuele dosistitratie met de componenten (b.v. amlodipine en valsartan) wordt aanbevolen voordat wordt overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie. Wanneer het klinisch verantwoord is, mag directe verandering van monotherapie naar vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Voor het gemak kunnen patiënten die valsartan en amlodipine krijgen in afzonderlijke tabletten/capsules, overgezet worden op Exforge dat dezelfde dosiscomponenten bevat.

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosis is niet vereist voor patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Controle van kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Exforge aan patiënten met leverinsufficiëntie of met obstructieve galaandoeningen wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Bij oudere patiënten is voorzichtigheid vereist bij het verhogen van de dosis.

Kinderen en adolescenten

Het gebruik van Exforge wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.

Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m²) en patiënten die dialyse ondergaan.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten met ongecompliceerde hypertensie die behandeld werden met Exforge in placebo-gecontroleerde onderzoeken. Bij patiënten met een geactiveerd renine-angiotensinesysteem (zoals patiënten met volume- en/of zoutdepletie die hoge doses diuretica krijgen) die angiotensine receptorblokkers krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden. Verbetering van deze toestand alvorens Exforge toe te dienen of nauwkeurig medisch toezicht bij het starten van de behandeling zijn aanbevolen.

Als hypotensie optreedt met Exforge moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte verhogen (heparine, etc.) moet voorzichtig worden uitgevoerd en met frequente controle van de kaliumspiegels.

Nierarteriestenose

Over het gebruik van Exforge bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Exforge bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Uiterste voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Exforge wordt toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie of met obstructieve aandoeningen van de galwegen.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van Exforge is niet vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR >30 ml/min/1,73m²). Controle van de kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij milde nierinsufficiëntie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine-II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem is aangetast door de onderliggende ziekte.

Hartfalen

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotaemia en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebo-gecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Exforge is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

CYP3A4 inhibitoren

Een onderzoek bij oudere patiënten heeft aangetoond dat diltiazem het metabolisme van amlodipine remt, waarschijnlijk via CYP3A4 (de plasmaconcentratie wordt ongeveer met 50% verhoogd en het effect van amlodipine wordt versterkt). De mogelijkheid dat krachtiger remmers van CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) de plasmaconcentratie van amlodipine in grotere mate dan diltiazem kunnen verhogen kan niet worden uitgesloten.

CYP3A4 induceerders (anticonvulsiemiddelen [b.v. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, Hypericum perforatum)

Gelijktijdige toediening kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van amlodipine. Klinische controle is geïndiceerd, met mogelijke dosisaanpassing van amlodipine tijdens de behandeling van de induceerder en na het stoppen ervan.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere

Tijdens monotherapie werd amlodipine veilig toegediend met thiazidediuretica, bètablokkers, ACE-remmers, langwerkende nitraten, sublinguale nitroglycerine, digoxine, warfarine, atorvastatine, sildenafil, zuurremmende medicatie (aluminiumhydroxide gel, magnesiumhydroxide, simeticon), cimetidine, niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie, antibiotica en orale hypoglykemische medicatie.

Interacties met valsartan

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen

Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt, wordt voorgeschreven in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumplasmaspiegels aangeraden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), met inbegrip van selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAIDs

Wanneer angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-antagonisten en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico of verslechtering van de nierfunctie en een stijging van de kaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

Andere

Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Interacties met de gezamenlijke combinatie

Er werden geen geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd met Exforge en andere geneesmiddelen.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensieve middelen

Vaak gebruikte antihypertensieve middelen (bv. alfablokkers, diuretica) en andere geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, alfablokkers voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie) kunnen het antihypertensieve effect van de combinatie verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Exforge moet uit voorzichtigheid tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt. Het overschakelen naar een geschikte alternatieve behandeling moet gebeuren voor een geplande zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet Exforge zo spoedig mogelijk worden gestopt. Er is geen ervaring over het gebruik van Exforge bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat valsartan/amlodipine reproductieve toxiciteit heeft, in lijn met wat is beschreven voor valsartan en andere angiotensine-II-antagonisten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Exforge is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. (zie rubriek 4.3). Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap kunnen stoffen die het renine-angiotensine-systeem beïnvloeden, schade veroorzaken (hypotensie, nierinsufficiëntie, oligurie en/of anurie, oligohydrannie, craniale hypoplasie, groeivertraging in de uterus) en dood van de foetussen en pasgeborenen. Gevallen van pulmonaire hypoplasie, afwijkingen van het gelaat en contracties van de ledematen werden ook gemeld. Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen tonen geen bijwerkingen aan van amlodipine of andere calciumreceptorantagonisten op de gezondheid van de foetus. Nochtans is er een risico op verlengde geboorte. Indien blootstelling aan Exforge heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is een onderzoek met ultrasonen van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan angiotensine-II-antagonisten moeten nauwgezet worden gevolgd voor hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie.

Het is onbekend of valsartan en/of amlodipine in humane melk worden uitgescheiden. Valsartan werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Door de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen moet een beslissing worden genomen om ofwel de lactatie ofwel de behandeling te stoppen, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in acht genomen wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient, dient men er rekening mee te houden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Exforge is beoordeeld in vijf gecontroleerde klinische onderzoeken met 5.175 patiënten, 2.613 van hen kregen valsartan in combinatie met amlodipine.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentiegroep met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inclusie van afzonderlijke meldingen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Hartaandoeningen

Soms: Tachycardie, palpaties

Zelden: Syncope

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn

Soms: Duizeligheid, slaperigheid, posturale duizeligheid, paresthesie

Oogaandoeningen

Zelden: Gestoord zicht

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Duizeligheid

Zelden: Tinnitus

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hoest, pharyngolaryngeale pijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Diarree, misselijkheid, buikpijn, constipatie, droge mond

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Toegenomen frequentie van urineren, polyurie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag, erytheem

Zelden: Verhoogde transpiratie, exantheem, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: Gewrichtszwelling, rugpijn, gewrichtspijn

Zelden: Spierspasmen, zwaartegevoel

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Nasofaryngitis, influenza

Bloedvataandoeningen

Soms: Orthostatische hypotensie

Zelden: Hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Oedeem, pitting-oedeem, oedeem in het aangezicht, perifere oedeem, vermoeidheid, flushing, asthenie, opvliegers

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: Erectiele disfunctie

Psychische stoornissen

Zelden: Angst

Aanvullende informatie over de combinatie

Perifere oedeem, een bekende bijwerking van amlodipine, werd in het algemeen waargenomen met een lagere frequentie bij patiënten die de combinatie amlodipine/valsartan kregen dan bij hen die

amlodipine alleen kregen. In dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifeer oedeem naar dosering als volgt:

% patiënten met perifeer oedeem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	nvt	nvt	9,0	9,5

De gemiddelde incidentie van perifeer oedeem, gelijkwaardig gewogen over alle doseringen, was 5,1% met de valsartan/amlodipine-combinatie.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten.

Bijwerkingen die voordien werden gemeld met één van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen zijn bij gebruik van Exforge, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken met dit product werden waargenomen.

Amlodipine

Andere bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met amlodipine monotherapie, ongeacht de oorzaak van associatie met de onderzoeksmedicatie, waren als volgt:

De bijwerking die het vaakst werd waargenomen was braken. De bijwerkingen die minder vaak werden waargenomen waren alopecia, gewijzigd defaecatiepatroon, dyspepsie, dyspnoe, rhinitis, gastritis, hyperplasie van de gingiva, gynaecomastie, hyperglykemie, impotentie, toegenomen frequentie van urineren, leukopenie, malaise, veranderingen van stemming, myalgie, perifere neuropathie, pancreatitis, hepatitis, trombocytopenie, vasculitis, angioedema en multiform erytheem. Anginapijn, cholestatische geelzucht, verhoging van AST en ALT, purpura, huiduitslag en jeuk kunnen voorkomen.

Valsartan

Andere bijkomende bijwerkingen die gemeld zijn in klinische onderzoeken met valsartan monotherapie bij de indicatie hypertensie, ongeacht hun oorzaak van associatie met de onderzoeksmedicatie, waren als volgt:

Virale infecties, infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, rhinitis, neutropenie, slapeloosheid. Gewijzigde nierfunctie, vooral bij patiënten behandeld met diuretica of bij patiënten met beschadigde nieren, angioedema en hypersensitiviteit (vasculitis, plasmaziekte) kunnen voorkomen.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Exforge. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld.

Behandeling

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Exforge vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze

te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan en amlodipine worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), ATC-code: C09DB01

Exforge combineert twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. Amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine-II-antagonisten. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elke component afzonderlijk.

Amlodipine

De component amlodipine van Exforge remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteinurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrielfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptor antagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De verhoogde plasmaspiegels van angiotensine II als gevolg van AT₁ receptor blokkade met valsartan kan het niet-geblokkeerde AT₂ receptor subtype stimuleren, wat het effect van de AT₁ receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking op de AT₁ receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT₁ receptor dan voor de AT₂ receptor.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE, ook bekend als kininase II, dat angiotensine I in angiotensine II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien angiotensine-II-antagonisten geen effect hebben op ACE en geen potentiëring van bradykinine of “substance P” teweegbrengen, is het onwaarschijnlijk dat ze hoest veroorzaken. In klinische onderzoeken waarin valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ($p < 0,05$) kleiner bij patiënten behandeld met valsartan in vergelijking met degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest gedurende een behandeling met een ACE-remmer, vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum toegediend kregen een hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer ($p < 0,05$). Valsartan bindt niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken en blijft behouden tijdens langetermijntherapie. Plotselinge stopzetting van valsartan is niet geassocieerd met een rebound-hypertensie of andere ongewenste klinische voorvallen.

Amlodipine/Valsartan

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken kregen meer dan 1.400 hypertensieve patiënten Exforge eenmaal per dag toegediend. Volwassenen met lichte tot matige ongecompliceerde essentiële hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 95 en < 110 mmHg) werden in de onderzoeken opgenomen. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico – hartfalen, type I diabetes en type II diabetes die onvoldoende onder controle is en een voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte in het afgelopen jaar – werden uitgesloten.

Binnen het therapeutisch dosisbereik veroorzaakt de combinatie van amlodipine en valsartan een dosis-afhankelijke additieve verlaging van de bloeddruk. Het bloeddrukverlagende effect van een eenmalige dosis van de combinatie hield 24 uur aan.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische bloeddruk in zittende houding tijdens de dalperiode < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 160 mg valsartan. Deze normalisatie trad op bij 75% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen en bij 62% van de patiënten die amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 53% van de patiënten die 160 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 10 mg en 5 mg amlodipine leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 6,0/4,8 mmHg en 3,9/2,9 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 160 mg valsartan bleven nemen.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische bloeddruk in zittende houding tijdens de dalperiode < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat

onder controle was met 10 mg amlodipine. Deze normalisatie trad op bij 78% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 67% van de patiënten die 10 mg amlodipine bleven nemen. De toevoeging van 160 mg valsartan leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 2,9/2,1 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 10 mg amlodipine bleven nemen.

Exforge werd ook bestudeerd in een actief gecontroleerd onderzoek bij 130 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg en < 120 mmHg. In dit onderzoek (bloeddruk bij uitgangswaarde 171/113 mmHg) veroorzaakte een behandeling met Exforge 5 mg/160 mg getitreerd naar 10 mg/160 mg een daling van de bloeddruk in zittende houding met 36/29 mmHg, in vergelijking met 32/28 mmHg voor een behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide 10 mg/12,5 mg getitreerd naar 20 mg/12,5 mg.

In twee langetermijn follow-up onderzoeken bleef het effect van Exforge meer dan één jaar behouden. Plotselinge stopzetting van Exforge ging niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met 5 mg amlodipine, kan amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg zorgen voor een bloeddrukcontrole die vergelijkbaar is met die, die wordt bereikt met 10 mg amlodipine maar minder oedeem veroorzaakt. Bij patiënten bij wie de bloeddruk adequaat onder controle is met 10 mg amlodipine, maar die onaanvaardbaar oedeem vertonen, kan amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg zorgen voor een vergelijkbare bloeddrukcontrole met minder oedeem. Leeftijd, geslacht en ras hadden geen invloed op de respons op Exforge.

Tot nu toe werd Exforge uitsluitend bij patiënten met hypertensie bestudeerd. Valsartan werd bestudeerd bij patiënten na een myocardinfarct en bij patiënten met hartfalen. Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaataandoeningen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine en valsartan is lineair.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ u en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 u). Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) met ongeveer

50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabooliet is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabooliet is farmacologisch inactief.

Excretie: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de faeces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Amlodipine/Valsartan

Na orale toediening van Exforge worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan en amlodipine respectievelijk binnen 3 en 6-8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Exforge zijn gelijk aan de biologische beschikbaarheid van valsartan en amlodipine wanneer de tabletten afzonderlijk worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek werden de volgende mogelijk klinisch relevante bijwerkingen waargenomen: Histopathologische tekenen van ontsteking van de kliermaag werden waargenomen bij mannelijke ratten na blootstelling aan ongeveer 1,9 (valsartan) en 2,6 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Bij hogere blootstellingen traden ulceratie en erosie van het maagslijmvlies op bij vrouwelijke en mannelijke dieren. Vergelijkbare veranderingen werden ook

waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

Een toegenomen incidentie en ernst van renale tubulaire basofilie/hyalinisatie, dilatatie en “casts”, en ook ontsteking met interstitiële lymfocyten en arteriolaire mediale hypertrofie werden waargenomen na een blootstelling aan 8-13 (valsartan) en 7-8 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Vergelijkbare veranderingen werden waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

In een embryo/foetus-ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van verwijde ureters, misvormde sternebrae en niet-geossificeerde falangen van de voorpoten waargenomen na blootstellingen aan ongeveer 12 (valsartan) en 10 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Verwijde ureters werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 12 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan). In dit onderzoek waren er uitsluitend geringe tekenen van maternale toxiciteit (matige afname van het lichaamsgewicht). Het no-observed-effect-level voor ontwikkelingseffecten werd waargenomen bij 3 (valsartan) en 4 (amlodipine) maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC).

Voor de afzonderlijke componenten is er geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet:

Microkristallijne cellulose

Crospovidon type A

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhuysel:

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Macrogol 4000

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Eén blister bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/370/009
EU/1/06/370/010
EU/1/06/370/011
EU/1/06/370/012
EU/1/06/370/013
EU/1/06/370/014
EU/1/06/370/015
EU/1/06/370/016
EU/1/06/370/028
EU/1/06/370/029
EU/1/06/370/030

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17.01.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Licht gele, ovale filmomhulde tablet, bedrukt met “NVR” op de ene zijde en “UIC” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Exforge is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht door amlodipine of valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Exforge is één tablet per dag.

Exforge 10 mg/160 mg kan worden toegediend bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 10 mg of valsartan 160 mg alleen of met Exforge 5 mg/160 mg.

Exforge kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het wordt aanbevolen om Exforge met een beetje water in te nemen.

Individuele dosistitratie met de componenten (b.v. amlodipine en valsartan) wordt aanbevolen voordat wordt overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie. Wanneer het klinisch verantwoord is, mag directe verandering van monotherapie naar vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Voor het gemak kunnen patiënten die valsartan en amlodipine krijgen in afzonderlijke tabletten/capsules, overgezet worden op Exforge dat dezelfde dosiscomponenten bevat.

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosis is niet vereist voor patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Controle van kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Exforge aan patiënten met leverinsufficiëntie of met obstructieve galaandoeningen wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Bij oudere patiënten is voorzichtigheid vereist bij het verhogen van de dosis.

Kinderen en adolescenten

Het gebruik van Exforge wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.

Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.

Ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m²) en patiënten die dialyse ondergaan.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten met ongecompliceerde hypertensie die behandeld werden met Exforge in placebo-gecontroleerde onderzoeken. Bij patiënten met een geactiveerd renine-angiotensinesysteem (zoals patiënten met volume- en/of zoutdepletie die hoge doses diuretica krijgen) die angiotensine receptorblokkers krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden. Verbetering van deze toestand alvorens Exforge toe te dienen of nauwkeurig medisch toezicht bij het starten van de behandeling zijn aanbevolen.

Als hypotensie optreedt met Exforge moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte verhogen (heparine, etc.) moet voorzichtig worden uitgevoerd en met frequente controle van de kaliumspiegels.

Nierarteriestenose

Over het gebruik van Exforge bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Exforge bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Uiterste voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Exforge wordt toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie of met obstructieve aandoeningen van de galwegen.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van Exforge is niet vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR >30 ml/min/1,73m²). Controle van de kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij milde nierinsufficiëntie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine-II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem is aangetast door de onderliggende ziekte.

Hartfalen

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotaemia en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebo-gecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Exforge is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

CYP3A4 inhibitoren

Een onderzoek bij oudere patiënten heeft aangetoond dat diltiazem het metabolisme van amlodipine remt, waarschijnlijk via CYP3A4 (de plasmaconcentratie wordt ongeveer met 50% verhoogd en het effect van amlodipine wordt versterkt). De mogelijkheid dat krachtiger remmers van CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) de plasmaconcentratie van amlodipine in grotere mate dan diltiazem kunnen verhogen kan niet worden uitgesloten.

CYP3A4 induceerders (anticonvulsiemiddelen [b.v. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, Hypericum perforatum)

Gelijktijdige toediening kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van amlodipine. Klinische controle is geïndiceerd, met mogelijke dosisaanpassing van amlodipine tijdens de behandeling van de induceerder en na het stoppen ervan.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere

Tijdens monotherapie werd amlodipine veilig toegediend met thiazidediuretica, bètablokkers, ACE-remmers, langwerkende nitraten, sublinguale nitroglycerine, digoxine, warfarine, atorvastatine, sildenafil, zuurremmende medicatie (aluminiumhydroxide gel, magnesiumhydroxide, simeticon), cimetidine, niet-steroidale anti-inflammatoire medicatie, antibiotica en orale hypoglykemische medicatie.

Interacties met valsartan

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen

Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt, wordt voorgeschreven in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumplasmaspiegels aangeraden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), met inbegrip van selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAIDs

Wanneer angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-antagonisten en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico of verslechtering van de nierfunctie en een stijging van de kaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

Andere

Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

Interacties met de gezamenlijke combinatie

Er werden geen geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd met Exforge en andere geneesmiddelen.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensieve middelen

Vaak gebruikte antihypertensieve middelen (bv. alfablokkers, diuretica) en andere geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, alfablokkers voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie) kunnen het antihypertensieve effect van de combinatie verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Exforge moet uit voorzichtigheid tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet worden gebruikt. Het overschakelen naar een geschikte alternatieve behandeling moet gebeuren voor een geplande zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet Exforge zo spoedig mogelijk worden gestopt. Er is geen ervaring over het gebruik van Exforge bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren tonen aan dat valsartan/amlodipine reproductieve toxiciteit heeft, in lijn met wat is beschreven voor valsartan en andere angiotensine-II-antagonisten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Exforge is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. (zie rubriek 4.3). Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap kunnen stoffen die het renine-angiotensine-systeem beïnvloeden, schade veroorzaken (hypotensie, nierinsufficiëntie, oligurie en/of anurie, oligohydrannie, craniale hypoplasie, groeivertraging in de uterus) en dood van de foetussen en pasgeborenen. Gevallen van pulmonaire hypoplasie, afwijkingen van het gelaat en contracties van de ledematen werden ook gemeld. Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen tonen geen bijwerkingen aan van amlodipine of andere calciumreceptorantagonisten op de gezondheid van de foetus. Nochtans is er een risico op verlengde geboorte. Indien blootstelling aan Exforge heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is een onderzoek met ultrasonen van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan angiotensine-II-antagonisten moeten nauwgezet worden gevolgd voor hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie.

Het is onbekend of valsartan en/of amlodipine in humane melk worden uitgescheiden. Valsartan werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Door de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen moet een beslissing worden genomen om ofwel de lactatie ofwel de behandeling te stoppen, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in acht genomen wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

amlodipine alleen kregen. In dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifeer oedeem naar dosering als volgt:

% patiënten met perifeer oedeem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	nvt	nvt	9,0	9,5

De gemiddelde incidentie van perifeer oedeem, gelijkwaardig gewogen over alle doseringen, was 5,1% met de valsartan/amlodipine-combinatie.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten.

Bijwerkingen die voordien werden gemeld met één van de individuele componenten kunnen mogelijke bijwerkingen zijn bij gebruik van Exforge, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken met dit product werden waargenomen.

Amlodipine

Andere bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met amlodipine monotherapie, ongeacht de oorzaak van associatie met de onderzoeksmedicatie, waren als volgt:

De bijwerking die het vaakst werd waargenomen was braken. De bijwerkingen die minder vaak werden waargenomen waren alopecia, gewijzigd defaecatiepatroon, dyspepsie, dyspnoe, rhinitis, gastritis, hyperplasie van de gingiva, gynaecomastie, hyperglykemie, impotentie, toegenomen frequentie van urineren, leukopenie, malaise, veranderingen van stemming, myalgie, perifere neuropathie, pancreatitis, hepatitis, trombocytopenie, vasculitis, angioedema en multiform erytheem. Anginapijn, cholestatische geelzucht, verhoging van AST en ALT, purpura, huiduitslag en jeuk kunnen voorkomen.

Valsartan

Andere bijkomende bijwerkingen die gemeld zijn in klinische onderzoeken met valsartan monotherapie bij de indicatie hypertensie, ongeacht hun oorzaak van associatie met de onderzoeksmedicatie, waren als volgt:

Virale infecties, infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, rhinitis, neutropenie, slapeloosheid. Gewijzigde nierfunctie, vooral bij patiënten behandeld met diuretica of bij patiënten met beschadigde nieren, angioedema en hypersensitiviteit (vasculitis, plasmaziekte) kunnen voorkomen.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Exforge. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld.

Behandeling

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Exforge vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze

te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan en amlodipine worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), ATC-code: C09DB01

Exforge combineert twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. Amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine-II-antagonisten. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elke component afzonderlijk.

Amlodipine

De component amlodipine van Exforge remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikel functie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptor antagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De verhoogde plasmaspiegels van angiotensine II als gevolg van AT₁ receptor blokkade met valsartan kan het niet-geblokkeerde AT₂ receptor subtype stimuleren, wat het effect van de AT₁ receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking op de AT₁ receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT₁ receptor dan voor de AT₂ receptor.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE, ook bekend als kininase II, dat angiotensine I in angiotensine II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien angiotensine-II-antagonisten geen effect hebben op ACE en geen potentiëring van bradykinine of “substance P” teweegbrengen, is het onwaarschijnlijk dat ze hoest veroorzaken. In klinische onderzoeken waarin valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ($p < 0,05$) kleiner bij patiënten behandeld met valsartan in vergelijking met degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest gedurende een behandeling met een ACE-remmer, vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum toegediend kregen een hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer ($p < 0,05$). Valsartan bindt niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken en blijft behouden tijdens langetermijntherapie. Plotselinge stopzetting van valsartan is niet geassocieerd met een rebound-hypertensie of andere ongewenste klinische voorvallen.

Amlodipine/Valsartan

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken kregen meer dan 1.400 hypertensieve patiënten Exforge eenmaal per dag toegediend. Volwassenen met lichte tot matige ongecompliceerde essentiële hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 95 en < 110 mmHg) werden in de onderzoeken opgenomen. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico – hartfalen, type I diabetes en type II diabetes die onvoldoende onder controle is en een voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte in het afgelopen jaar – werden uitgesloten.

Binnen het therapeutisch dosisbereik veroorzaakt de combinatie van amlodipine en valsartan een dosis-afhankelijke additieve verlaging van de bloeddruk. Het bloeddrukverlagende effect van een eenmalige dosis van de combinatie hield 24 uur aan.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische bloeddruk in zittende houding tijdens de dalperiode < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 160 mg valsartan. Deze normalisatie trad op bij 75% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen en bij 62% van de patiënten die amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 53% van de patiënten die 160 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 10 mg en 5 mg amlodipine leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 6,0/4,8 mmHg en 3,9/2,9 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 160 mg valsartan bleven nemen.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische bloeddruk in zittende houding tijdens de dalperiode < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat

onder controle was met 10 mg amlodipine. Deze normalisatie trad op bij 78% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 67% van de patiënten die 10 mg amlodipine bleven nemen. De toevoeging van 160 mg valsartan leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 2,9/2,1 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 10 mg amlodipine bleven nemen.

Exforge werd ook bestudeerd in een actief gecontroleerd onderzoek bij 130 hypertensieve patiënten met een diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg en < 120 mmHg. In dit onderzoek (bloeddruk bij uitgangswaarde 171/113 mmHg) veroorzaakte een behandeling met Exforge 5 mg/160 mg getitreerd naar 10 mg/160 mg een daling van de bloeddruk in zittende houding met 36/29 mmHg, in vergelijking met 32/28 mmHg voor een behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide 10 mg/12,5 mg getitreerd naar 20 mg/12,5 mg.

In twee langetermijn follow-up onderzoeken bleef het effect van Exforge meer dan één jaar behouden. Plotselinge stopzetting van Exforge ging niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met 5 mg amlodipine, kan amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg zorgen voor een bloeddrukcontrole die vergelijkbaar is met die, die wordt bereikt met 10 mg amlodipine maar minder oedeem veroorzaakt. Bij patiënten bij wie de bloeddruk adequaat onder controle is met 10 mg amlodipine, maar die onaanvaardbaar oedeem vertonen, kan amlodipine/valsartan 5 mg/80 mg zorgen voor een vergelijkbare bloeddrukcontrole met minder oedeem. Leeftijd, geslacht en ras hadden geen invloed op de respons op Exforge.

Tot nu toe werd Exforge uitsluitend bij patiënten met hypertensie bestudeerd. Valsartan werd bestudeerd bij patiënten na een myocardinfarct en bij patiënten met hartfalen. Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaataandoeningen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine en valsartan is lineair.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ u en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 u). Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) met ongeveer

50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabooliet is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabooliet is farmacologisch inactief.

Excretie: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de faeces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Amlodipine/Valsartan

Na orale toediening van Exforge worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan en amlodipine respectievelijk binnen 3 en 6-8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Exforge zijn gelijk aan de biologische beschikbaarheid van valsartan en amlodipine wanneer de tabletten afzonderlijk worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoek werden de volgende mogelijk klinisch relevante bijwerkingen waargenomen: Histopathologische tekenen van ontsteking van de kliermaag werden waargenomen bij mannelijke ratten na blootstelling aan ongeveer 1,9 (valsartan) en 2,6 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Bij hogere blootstellingen traden ulceratie en erosie van het maagslijmvlies op bij vrouwelijke en mannelijke dieren. Vergelijkbare veranderingen werden ook

waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

Een toegenomen incidentie en ernst van renale tubulaire basofilie/hyalinisatie, dilatatie en “casts”, en ook ontsteking met interstitiële lymfocyten en arteriolaire mediale hypertrofie werden waargenomen na een blootstelling aan 8-13 (valsartan) en 7-8 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Vergelijkbare veranderingen werden waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

In een embryo/foetus-ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van verwijde ureters, misvormde sternbrae en niet-geossificeerde falangen van de voorpoten waargenomen na blootstellingen aan ongeveer 12 (valsartan) en 10 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Verwijde ureters werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 12 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan). In dit onderzoek waren er uitsluitend geringe tekenen van maternale toxiciteit (matige afname van het lichaamsgewicht). Het no-observed-effect-level voor ontwikkelingseffecten werd waargenomen bij 3 (valsartan) en 4 (amlodipine) maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC).

Voor de afzonderlijke componenten is er geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet:

Microkristallijne cellulose

Crospovidon type A

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhuysel:

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Macrogol 4000

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Eén blister bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/370/017
EU/1/06/370/018
EU/1/06/370/019
EU/1/06/370/020
EU/1/06/370/021
EU/1/06/370/022
EU/1/06/370/023
EU/1/06/370/024
EU/1/06/370/031
EU/1/06/370/032
EU/1/06/370/033

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

17.01.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 80 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/370/001	7 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/002	14 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/003	28 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/004	30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/005	56 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/006	90 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/007	98 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/008	280 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/025	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)
EU/1/06/370/026	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)
EU/1/06/370/027	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exforge 5 mg/80 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/370/009	7 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/010	14 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/011	28 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/012	30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/013	56 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/014	90 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/015	98 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/016	280 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/028	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)
EU/1/06/370/029	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)
EU/1/06/370/030	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exforge 5 mg/160 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
280 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGE(N), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/370/017	7 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/018	14 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/019	28 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/020	30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/021	56 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/022	90 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/023	98 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/024	280 filmomhulde tabletten
EU/1/06/370/031	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)
EU/1/06/370/032	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)
EU/1/06/370/033	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsaflevering)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Exforge 10 mg/160 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Exforge 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Exforge en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Exforge inneemt
3. Hoe wordt Exforge ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Exforge
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EXFORGE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Exforge tabletten bevatten twee stoffen, amlodipine en valsartan. Beide stoffen helpen een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine-II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II. Dit betekent dat beide stoffen helpen voorkomen dat de bloedvaten samentrekken. Als gevolg hiervan, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Exforge wordt gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle gehouden kan worden met uitsluitend amlodipine of valsartan.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXFORGE INNEEMT

Neem Exforge niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amlodipine of andere geneesmiddelen van het dihydropyridinetype.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor valsartan of voor één van de andere bestanddelen van Exforge. Als u denkt allergisch te kunnen zijn, zeg het uw arts alvorens Exforge in te nemen.
- als u ooit ernstige leveraandoeningen heeft gehad, zoals levercirrose of cholestase.
- als u ernstige nieraandoeningen heeft of als u dialysepatiënt bent (kunstnierbehandeling).
- als u zwanger bent (zie ook “Zwangerschap en borstvoeding” hieronder).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Exforge dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wees extra voorzichtig met Exforge

- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u diuretica inneemt (een soort geneesmiddel dat ook “plaspil” wordt genoemd en dat de door u geproduceerde hoeveelheid urine verhoogt).
- als u andere geneesmiddelen of stoffen inneemt die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen (bv. bepaalde diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten).
- als u lever- of nieraandoeningen heeft.
- als u een aandoening heeft van de bijnier, ook “primair hyperaldosteronisme” genoemd.
- als u te maken heeft gehad met hartfalen.
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta of mitralis stenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Exforge inneemt.

Het gebruik van Exforge bij kinderen en adolescenten wordt afgeraden.

Vertel uw arts als u een niertransplantatie heeft ondergaan of als u verteld is dat u een vernauwing heeft aan de nierslagaders.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de hieronder vermelde geneesmiddelen:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen;
- anticonvulsiemiddelen (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon), rifampicine, Sint-Janskruid;
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir) of voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol).

Inname van Exforge met voedsel en drank

U kunt Exforge innemen met of zonder voedsel.

Exforge en ouderen

Voorzichtigheid is vereist wanneer de dosis wordt verhoogd.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Exforge niet in als u zwanger bent. De inname van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap kan ernstige schade toebrengen aan uw ongeboren kind. Het is belangrijk om onmiddellijk uw arts te raadplegen als u denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Een behandeling met Exforge tijdens de borstvoeding is niet aanbevolen.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Als u dan niet zeker weet hoe groot die invloed zal zijn, bestuur dan geen voertuigen of machines en onderneem geen activiteiten die concentratie vereisen.

3. HOE WORDT EXFORGE INGENOMEN

Volg bij het innemen van dit geneesmiddel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosis van Exforge is één tablet per dag.

- Het wordt aangeraden om uw geneesmiddel iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tabletten in met een glas water.
- U kunt Exforge met of zonder voedsel innemen.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

Wat u moet doen als u meer van Exforge heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u te veel tabletten van Exforge heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Exforge in te nemen

Wanneer u vergeten bent dit geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Neem dan uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de vergeten dosis dan over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Exforge bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Een aantal patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*). **Als u het volgende overkomt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts:**

Een allergische reactie met symptomen zoals uitslag, jeuk, zwelling van gezicht of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk (gevoel van flauwte, duizeligheid).

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*): Griep; verstopte neus, keelpijn en ongemak bij het slikken; hoofdpijn; zwelling van armen, handen, benen, enkels of voeten; vermoeidheid; roodheid en warm gevoel in het gezicht en/of nek.

Zelden (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*): Duizeligheid; misselijkheid en pijn in de buik; droge mond; slaperigheid, tinteling of gevoelloosheid van de handen of voeten; draaierigheid; snelle hartslag met hartkloppingen; duizeligheid bij het rechtstaan; hoesten; diarree; constipatie; huiduitslag, roodheid van de huid; zwelling van de gewrichten, rugpijn; pijn in de gewrichten.

Zeer zelden (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*): Beangstigend gevoel; gefluit in de oren (tinnitus); flauwvallen; meer urineren dan normaal of heel erge drang om te urineren; geen erectie kunnen krijgen of behouden; zwaar gevoel; lage bloeddruk met symptomen als duizeligheid, licht gevoel in het hoofd; overmatig zweten, uitslag over het hele lichaam; jeuk; spierkrampen.

Als er bij u een bijwerking optreedt die u als ernstig ervaart, raadpleeg dan uw arts.

Bijwerkingen met uitsluitend amlodipine of valsartan die ernstig kunnen zijn:

Amlodipine

Misselijkheid met of zonder maagpijn, zwelling van de voeten of benen te wijten aan een vochtophoping, angina-pijn (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*); spierpijn, borstvergroting bij mannen, uitslag en jeuk, verlies van eetlust, kortademigheid, snel uitgeput geraken na een lichte inspanning (hartstoornis) (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*); een daling van witte bloedcellen in uw bloed, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen, ontsteking van de pancreas of de lever, wat u ziek zou kunnen maken (overgeven), vergeling van huid en ogen, een daling van het aantal bloedplaatjes in uw bloed, waardoor u sneller zou kunnen bloeden of u zich sneller zou kunnen verwonden, ontsteking van de bloedvaten, wat uitslag kan veroorzaken, gezwollen tandvlees, veranderingen in de resultaten van bepaalde leverfunctietesten (*bij minder dan 1 op 10.000 patiënten*) kunnen zich voordoen.

Valsartan

Een daling van het aantal witte bloedcellen in uw bloed, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*). Veranderingen in de nierfunctie, vooral bij patiënten die behandeld worden met diuretica of bij patiënten met nierstoornissen (*bij minder dan 1 op 10.000 patiënten*) en zwelling, hoofdzakelijk van het gezicht (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*). Overgevoeligheidsreacties met eventueel koorts, uitslag, gewrichtspijn en vermoeidheid kunnen zich voordoen (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*).

Als er bij u één van deze bijwerkingen optreedt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EXFORGE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Exforge niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blister.

Bewaar beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Exforge niet als u merkt dat de doos beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Exforge

- De actieve bestanddelen van Exforge zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan. Elke tablet bevat 5 mg amlodipine en 80 mg valsartan.
- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose; crospovidon type A; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; macrogol 4000; talk, titaniumdioxide (E171); geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Exforge er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Exforge 5 mg/80 mg tabletten zijn rond en donkergeel met “NVR” op de ene zijde en “NV” op de andere zijde.

Exforge is beschikbaar in verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in uw land verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

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

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Exforge 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Exforge en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Exforge inneemt
3. Hoe wordt Exforge ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Exforge
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EXFORGE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Exforge tabletten bevatten twee stoffen, amlodipine en valsartan. Beide stoffen helpen een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine-II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II. Dit betekent dat beide stoffen helpen voorkomen dat de bloedvaten samentrekken. Als gevolg hiervan, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Exforge wordt gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle gehouden kan worden met uitsluitend amlodipine of valsartan.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXFORGE INNEEMT

Neem Exforge niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amlodipine of andere geneesmiddelen van het dihydropyridinetype.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor valsartan of voor één van de andere bestanddelen van Exforge. Als u denkt allergisch te kunnen zijn, zeg het uw arts alvorens Exforge in te nemen.
- als u ooit ernstige leveraandoeningen heeft gehad, zoals levercirrose of cholestase.
- als u ernstige nieraandoeningen heeft of als u dialysepatiënt bent (kunstnierbehandeling).
- als u zwanger bent (zie ook “Zwangerschap en borstvoeding” hieronder).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Exforge dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wees extra voorzichtig met Exforge

- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u diuretica inneemt (een soort geneesmiddel dat ook “plaspil” wordt genoemd en dat de door u geproduceerde hoeveelheid urine verhoogt).
- als u andere geneesmiddelen of stoffen inneemt die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen (bv. bepaalde diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten).
- als u lever- of nieraandoeningen heeft.
- als u een aandoening heeft van de bijnier, ook “primair hyperaldosteronisme” genoemd.
- als u te maken heeft gehad met hartfalen.
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta of mitralis stenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Exforge inneemt.

Het gebruik van Exforge bij kinderen en adolescenten wordt afgeraden.

Vertel uw arts als u een niertransplantatie heeft ondergaan of als u verteld is dat u een vernauwing heeft aan de nierslagaders.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de hieronder vermelde geneesmiddelen:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen;
- anticonvulsiemiddelen (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon), rifampicine, Sint-Janskruid;
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir) of voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol).

Inname van Exforge met voedsel en drank

U kunt Exforge innemen met of zonder voedsel.

Exforge en ouderen

Voorzichtigheid is vereist wanneer de dosis wordt verhoogd.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Exforge niet in als u zwanger bent. De inname van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap kan ernstige schade toebrengen aan uw ongeboren kind. Het is belangrijk om onmiddellijk uw arts te raadplegen als u denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Een behandeling met Exforge tijdens de borstvoeding is niet aanbevolen.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Als u dan niet zeker weet hoe groot die invloed zal zijn, bestuur dan geen voertuigen of machines en onderneem geen activiteiten die concentratie vereisen.

3. HOE WORDT EXFORGE INGENOMEN

Volg bij het innemen van dit geneesmiddel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosis van Exforge is één tablet per dag.

- Het wordt aangeraden om uw geneesmiddel iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tabletten in met een glas water.
- U kunt Exforge met of zonder voedsel innemen.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

Wat u moet doen als u meer van Exforge heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u te veel tabletten van Exforge heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Exforge in te nemen

Wanneer u vergeten bent dit geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Neem dan uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de vergeten dosis dan over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Exforge bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Een aantal patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*). **Als u het volgende overkomt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts:**

Een allergische reactie met symptomen zoals uitslag, jeuk, zwelling van gezicht of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk (gevoel van flauwte, duizeligheid).

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*): Griep; verstopte neus, keelpijn en ongemak bij het slikken; hoofdpijn; zwelling van armen, handen, benen, enkels of voeten; vermoeidheid; roodheid en warm gevoel in het gezicht en/of nek.

Zelden (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*): Duizeligheid; misselijkheid en pijn in de buik; droge mond; slaperigheid, tinteling of gevoelloosheid van de handen of voeten; draaierigheid; snelle hartslag met hartkloppingen; duizeligheid bij het rechtstaan; hoesten; diarree; constipatie; huiduitslag, roodheid van de huid; zwelling van de gewrichten, rugpijn; pijn in de gewrichten.

Zeer zelden (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*): Beangstigend gevoel; gefluit in de oren (tinnitus); flauwvallen; meer urineren dan normaal of heel erge drang om te urineren; geen erectie kunnen krijgen of behouden; zwaar gevoel; lage bloeddruk met symptomen als duizeligheid, licht gevoel in het hoofd; overmatig zweten, uitslag over het hele lichaam; jeuk; spierkrampen.

Als er bij u een bijwerking optreedt die u als ernstig ervaart, raadpleeg dan uw arts.

Bijwerkingen met uitsluitend amlodipine of valsartan die ernstig kunnen zijn:

Amlodipine

Misselijkheid met of zonder maagpijn, zwelling van de voeten of benen te wijten aan een vochtophoping, angina-pijn (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*); spierpijn, borstvergroting bij mannen, uitslag en jeuk, verlies van eetlust, kortademigheid, snel uitgeput geraken na een lichte inspanning (hartstoornis) (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*); een daling van witte bloedcellen in uw bloed, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen, ontsteking van de pancreas of de lever, wat u ziek zou kunnen maken (overgeven), vergeling van huid en ogen, een daling van het aantal bloedplaatjes in uw bloed, waardoor u sneller zou kunnen bloeden of u zich sneller zou kunnen verwonden, ontsteking van de bloedvaten, wat uitslag kan veroorzaken, gezwollen tandvlees, veranderingen in de resultaten van bepaalde leverfunctietesten (*bij minder dan 1 op 10.000 patiënten*) kunnen zich voordoen.

Valsartan

Een daling van het aantal witte bloedcellen in uw bloed, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*). Veranderingen in de nierfunctie, vooral bij patiënten die behandeld worden met diuretica of bij patiënten met nierstoornissen (*bij minder dan 1 op 10.000 patiënten*) en zwelling, hoofdzakelijk van het gezicht (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*). Overgevoeligheidsreacties met eventueel koorts, uitslag, gewrichtspijn en vermoeidheid kunnen zich voordoen (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*).

Als er bij u één van deze bijwerkingen optreedt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EXFORGE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Exforge niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blister.

Bewaar beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Exforge niet als u merkt dat de doos beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Exforge

- De actieve bestanddelen van Exforge zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan. Elke tablet bevat 5 mg amlodipine en 160 mg valsartan.
- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose; crospovidon type A; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; macrogol 4000; talk, titaniumdioxide (E171); geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Exforge er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Exforge 5 mg/160 mg tabletten zijn ovaal en donkergeel met “NVR” op de ene zijde en “ECE” op de andere zijde.

Exforge is beschikbaar in verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in uw land verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

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

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Exforge 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Exforge en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Exforge inneemt
3. Hoe wordt Exforge ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Exforge
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS EXFORGE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Exforge tabletten bevatten twee stoffen, amlodipine en valsartan. Beide stoffen helpen een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine-II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II. Dit betekent dat beide stoffen helpen voorkomen dat de bloedvaten samentrekken. Als gevolg hiervan, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Exforge wordt gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle gehouden kan worden met uitsluitend amlodipine of valsartan.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXFORGE INNEEMT

Neem Exforge niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amlodipine of andere geneesmiddelen van het dihydropyridinetype.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor valsartan of voor één van de andere bestanddelen van Exforge. Als u denkt allergisch te kunnen zijn, zeg het uw arts alvorens Exforge in te nemen.
- als u ooit ernstige leveraandoeningen heeft gehad, zoals levercirrose of cholestase.
- als u ernstige nieraandoeningen heeft of als u dialysepatiënt bent (kunstnierbehandeling).
- als u zwanger bent (zie ook “Zwangerschap en borstvoeding” hieronder).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Exforge dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wees extra voorzichtig met Exforge

- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u diuretica inneemt (een soort geneesmiddel dat ook “plaspil” wordt genoemd en dat de door u geproduceerde hoeveelheid urine verhoogt).
- als u andere geneesmiddelen of stoffen inneemt die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen (bv. bepaalde diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten).
- als u lever- of nieraandoeningen heeft.
- als u een aandoening heeft van de bijnier, ook “primair hyperaldosteronisme” genoemd.
- als u te maken heeft gehad met hartfalen.
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta of mitralis stenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts voordat u Exforge inneemt.

Het gebruik van Exforge bij kinderen en adolescenten wordt afgeraden.

Vertel uw arts als u een niertransplantatie heeft ondergaan of als u verteld is dat u een vernauwing heeft aan de nierslagaders.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de hieronder vermelde geneesmiddelen:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen;
- anticonvulsiemiddelen (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon), rifampicine, Sint-Janskruid;
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir) of voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol).

Inname van Exforge met voedsel en drank

U kunt Exforge innemen met of zonder voedsel.

Exforge en ouderen

Voorzichtigheid is vereist wanneer de dosis wordt verhoogd.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Exforge niet in als u zwanger bent. De inname van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap kan ernstige schade toebrengen aan uw ongeboren kind. Het is belangrijk om onmiddellijk uw arts te raadplegen als u denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Een behandeling met Exforge tijdens de borstvoeding is niet aanbevolen.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Als u dan niet zeker weet hoe groot die invloed zal zijn, bestuur dan geen voertuigen of machines en onderneem geen activiteiten die concentratie vereisen.

3. HOE WORDT EXFORGE INGENOMEN

Volg bij het innemen van dit geneesmiddel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosis van Exforge is één tablet per dag.

- Het wordt aangeraden om uw geneesmiddel iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tabletten in met een glas water.
- U kunt Exforge met of zonder voedsel innemen.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

Wat u moet doen als u meer van Exforge heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u te veel tabletten van Exforge heeft ingenomen of als iemand anders uw tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Exforge in te nemen

Wanneer u vergeten bent dit geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Neem dan uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de vergeten dosis dan over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Exforge bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Een aantal patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*). **Als u het volgende overkomt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts:**

Een allergische reactie met symptomen zoals uitslag, jeuk, zwelling van gezicht of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk (gevoel van flauwte, duizeligheid).

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*): Griep; verstopte neus, keelpijn en ongemak bij het slikken; hoofdpijn; zwelling van armen, handen, benen, enkels of voeten; vermoeidheid; roodheid en warm gevoel in het gezicht en/of nek.

Zelden (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*): Duizeligheid; misselijkheid en pijn in de buik; droge mond; slaperigheid, tinteling of gevoelloosheid van de handen of voeten; draaierigheid; snelle hartslag met hartkloppingen; duizeligheid bij het rechtstaan; hoesten; diarree; constipatie; huiduitslag, roodheid van de huid; zwelling van de gewrichten, rugpijn; pijn in de gewrichten.

Zeer zelden (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*): Beangstigend gevoel; gefluit in de oren (tinnitus); flauwvallen; meer urineren dan normaal of heel erge drang om te urineren; geen erectie kunnen krijgen of behouden; zwaar gevoel; lage bloeddruk met symptomen als duizeligheid, licht gevoel in het hoofd; overmatig zweten, uitslag over het hele lichaam; jeuk; spierkrampen.

Als er bij u een bijwerking optreedt die u als ernstig ervaart, raadpleeg dan uw arts.

Bijwerkingen met uitsluitend amlodipine of valsartan die ernstig kunnen zijn:

Amlodipine

Misselijkheid met of zonder maagpijn, zwelling van de voeten of benen te wijten aan een vochtophoping, angina-pijn (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*); spierpijn, borstvergroting bij mannen, uitslag en jeuk, verlies van eetlust, kortademigheid, snel uitgeput geraken na een lichte inspanning (hartstoornis) (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*); een daling van witte bloedcellen in uw bloed, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen, ontsteking van de pancreas of de lever, wat u ziek zou kunnen maken (overgeven), vergeling van huid en ogen, een daling van het aantal bloedplaatjes in uw bloed, waardoor u sneller zou kunnen bloeden of u zich sneller zou kunnen verwonden, ontsteking van de bloedvaten, wat uitslag kan veroorzaken, gezwollen tandvlees, veranderingen in de resultaten van bepaalde leverfunctietesten (*bij minder dan 1 op 10.000 patiënten*) kunnen zich voordoen.

Valsartan

Een daling van het aantal witte bloedcellen in uw bloed, wat het risico op infecties zou kunnen verhogen (*bij minder dan 1 op 10 patiënten*). Veranderingen in de nierfunctie, vooral bij patiënten die behandeld worden met diuretica of bij patiënten met nierstoornissen (*bij minder dan 1 op 10.000 patiënten*) en zwelling, hoofdzakelijk van het gezicht (*bij minder dan 1 op 100 patiënten*). Overgevoeligheidsreacties met eventueel koorts, uitslag, gewrichtspijn en vermoeidheid kunnen zich voordoen (*bij minder dan 1 op 1.000 patiënten*).

Als er bij u één van deze bijwerkingen optreedt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U EXFORGE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Exforge niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de blister.

Bewaar beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Exforge niet als u merkt dat de doos beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Exforge

- De actieve bestanddelen van Exforge zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan. Elke tablet bevat 10 mg amlodipine en 160 mg valsartan.
- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose; crospovidon type A; watervrij colloïdaal silicium; magnesiumstearaat; hypromellose; macrogol 4000; talk, titaniumdioxide (E171); geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Exforge er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Exforge 10 mg/160 mg tabletten zijn ovaal en lichtgeel met “NVR” op de ene zijde en “UIC” op de andere zijde.

Exforge is beschikbaar in verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes in uw land verkrijgbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

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

Portugal

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

France

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.