

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tumman keltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen, viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä ”NVR” toisella ja ”NV” toisella puolella. Tabletin halkaisija noin 8,20 mm.

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tumman keltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä ”NVR” toisella ja ”ECE” toisella puolella. Tabletin koko noin 14,2 mm (pituus) x 5,7 mm (leveys).

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean keltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä ”NVR” toisella ja ”UIC” toisella puolella. Tabletin koko noin 14,2 mm (pituus) x 5,7 mm (leveys).

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon.

Exforge on tarkoitettu sellaisten aikuisten hoitoon, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan amlodipiinilla tai valsartaanilla.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Suositteltu Exforge-annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Exforge 5 mg/80 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 80 mg:lla valsartaania.

Exforge 5 mg/160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania.

Exforge 10 mg/160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 10 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania tai Exforge 5 mg/160 mg -valmisteella.

Exforge voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Yksilöllisen annoksen titrausta erillisillä lääkeaineilla (ts. amlodipiinilla ja valsartaanilla) suositellaan, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmäannokseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmäannokseen voidaan harkita silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Eri tableteissa/kapseleissa valsartaania ja amlodipiinia saavat potilaat voivat hoidon helpottamiseksi siirtyä käyttämään sitä Exforge-valmistetta, jossa on sama yhdistelmäannos.

### Munuaisten vajaatoiminta

Kliinistä tutkimustietoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

### Maksan vajaatoiminta

Exforge on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun Exforgea annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai sappiteiden obstruktiivisia tiloja (ks. kohta 4.4). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun sopivien maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa amlodipiini- tai Exforge HCT-valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

### Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Nostettaessa iäkkäiden potilaiden annosta tulee noudattaa varovaisuutta. Kun sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa amlodipiini- tai Exforge-valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

### Pediatriset potilaat

Exforgen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Exforge suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kera.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Exforge-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

#### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Natriumin puute ja/tai nestehukka

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa liian alhaista verenpainetta todettiin 0,4 prosentilla potilaista, joiden komplisoitumatonta hypertensiota hoidettiin Exforgella. Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä potilailla, joilla on aktivoitunut reniini-angiotensiinijärjestelmä (esim. nestehukasta ja/tai natriumin puutteesta kärsivät potilaat, jotka saavat suuria diureettiannoksia), ja jotka saavat angiotensiinireseptorin salpaajia. Tällöin suositellaan tilan korjaamista ennen Exforgen antamista tai tarkkaa seuranta hoidon alkuvaiheessa.

Jos Exforge-hoidon aikana ilmenee hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

#### Hyperkalemia

Samanaikaisen kaliumlisän, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden elimistön kaliumpitoisuutta suurentavien lääkkeiden (hepariini jne.) käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja potilaiden kaliumpitoisuutta tulee tarkkailla säännöllisesti.

#### Munuaisvaltimoiden ahtauma

Exforgea tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuoleinen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

#### Munuaisensiirto

Toistaiseksi Exforgen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

### Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, kun Exforgea annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville tai sappiteiden tukoksista kärsiville potilaille.

Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia.

### Munuaisten vajaatoiminta

Exforge-annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

### Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä.

### Angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Exforge tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

### Sydämen vajaatoiminta/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

### Aortta- ja mitraaliläppästenooosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistenooosi tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

## Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Exforgea ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Yhdistelmään liittyvät yleiset yhteisvaikutukset

Exforgen ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

#### Huomioitava samanaikaisessa käytössä

##### *Muut verenpainelääkkeet*

Yleisesti käytetyt verenpainelääkkeet (esim. alfasalpaajat, diureetit) ja muut lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa verenpainetta alentavia haittavaikutuksia (esim. trisykliset masennuslääkkeet, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon käytetyt alfasalpaajat) voivat lisätä yhdistelmän verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

##### Samanaikaista käyttöä ei suositella

##### *Greippi tai greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

##### Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

##### *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

##### *CYP3A4-indusoijat (antikonvulsantit [esim. karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, mäkikuisma)*

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

##### *Simvastatiini*

Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

### *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

### Huomioitava samanaikaisessa käytössä

#### *Muut*

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

#### *Samanaikaista käyttöä ei suositella*

##### *Litium*

Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti angiotensiinikonvertaasin estäjien tai angiotensiini II:n reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, kanssa. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa litiumin samanaikaisessa annostelussa. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään käytettäessä Exforgea.

*Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja*

Jos potilaalle määrätään kaliumarvoihin vaikuttavaa lääkettä valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen seuranta suositellaan.

#### *Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä*

*Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät, asetyyლისალიჰაპო (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet*

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan yhtä aikaa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava vaikutus voi heiketä. Lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa suositellaan samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.

*Sisäänottokuljettajaproteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät*

Ihmisen maksakudoksella tehdyt *in vitro* tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.

*RAA- järjestelmän kaksoisesto ATR- salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### *Muut*

Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

#### Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

#### Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Tietoa Exforgin käytöstä imetyksen aikana ei ole, siksi Exforgin käyttöä ei suositella, vaan suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoista lääkitystä, jolla on paremmin vahvistettu turvallisuusprofiili imetyksen aikaisessa käytössä, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai ennenaikaisesti syntynyt lapsi.

### Hedelmällisyys

Exforgella ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

#### Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen ( $\text{mg/m}^2$ ) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).



### Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Exforgea käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Exforgen turvallisuutta on selvitetty viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 5 175 potilaalla, joista 2 613 sai valsartaani-amlodipiini –yhdistelmähoitoa. Näissä tutkimuksissa yleisimmin ilmaantuneet haittavaikutukset tai kaikista merkittävimmät tai vakavimmat haittavaikutukset olivat: nasofaryngiitti, influenssa, yliherkkyys, päänsärky, pyörtymisen, ortostaattinen hypotensio, turvotus, kuoppaturvotus (pitting-ödeema), perifeerinen ödeema, uupumus, punoitus, voimattomuus ja kuumat aallot.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Exforge	Amlodipiini	Valsartaani
Infektiot	Nasofaryngiitti	Yleinen	--	--
	Influenssa	Yleinen	--	--
Veri ja imukudos	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--
	Neutropenia	--	--	Tuntematon
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--
	Hypokalemia	Yleinen	--	--
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	Melko harvinainen	--
	Ahdistuneisuus	Harvinainen	--	--
	Unettomuus/unihäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--
	Sekavuus	--	Harvinainen	--
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--
	Heitehuimaus	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Asentoon liittyvä heitehuimaus	Melko harvinainen	--	--
	Makuhäiriö	--	Melko harvinainen	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--
	Paraestesiät	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	--	Hyvin harvinainen	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Pyörtyminen	--	Melko harvinainen	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--
	Hypestesia	--	Melko harvinainen	--
Silmät	Näköhäiriöt	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen

Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Pyörtyminen	Harvinainen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--
	Hypotensio	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	--	Melko harvinainen	--
	Nielun ja kurkunpään kipu	Melko harvinainen	--	--
	Nuha	--	Melko harvinainen	--
Ruoansulatuselimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--
	Ummetus	Melko harvinainen	--	--
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Dyspepsia	--	Melko harvinainen	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--
	Oksentelu	--	Melko harvinainen	--

Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen	--	Hyvin harvinainen *	Tuntematon
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon
	Eryteema	Melko harvinainen	--	--
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksanteema	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Liikahikoilu	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Valoyliherkkyyssreaktiot	--	Melko harvinainen	--
	Kutina	Harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Purppura	--	Melko harvinainen	--
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	--	Hyvin harvinainen	--
	Quincken edeema	--	Hyvin harvinainen	--
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	Tuntematon	--	

Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--
	Lihaskouristukset	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Lihassärky	--	Melko harvinainen	Tuntematon
	Nilkkojen turvotus	--	Yleinen	--
	Painon tunne	Harvinainen	--	--
Munuaiset ja virtsatie	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Virtsamishäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--
	Tiheävirtsaus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Runsasvirtsaus	Harvinainen	--	--
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	--	Melko harvinainen	--
	Erektiohäiriö	Harvinainen	--	--
	Gynekomastia	--	Melko harvinainen	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	--	Melko harvinainen	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Yleinen	--	--
	Ohimenevä punoitus, kuumat aallot	Yleinen	--	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	--	Melko harvinainen	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--
	Perifeerinen turvotus	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--
	Kuoppautuva turvotus	Yleinen	--	--
Tutkimukset	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Painon nousu	--	Melko harvinainen	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--

\* Viittaa useimmiten kolestaasiin

## Lisätietoja yhdistelmästä

Amlodipiinin tunnettua hättävää vaikutusta, perifeeristä ödeemaa, havaittiin yleisesti harvemmin potilailla, jotka saivat amlodipiini/valsartaaniyhdistelmää kuin niillä potilailla, jotka saivat ainoastaan amlodipiinia. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus eri annoksilla on kuvattu seuraavassa taulukossa:

% potilaista, joilla oli perifeeristä ödeemaa		Valsartaani (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipiini (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	NA	NA	9,0	9,5

Perifeerisen ödeeman keskimääräinen ilmaantuvuus painotettuna tasaisesti kaikkien annosten kesken oli amlodipiini/valsartaaniyhdistelmällä 5,1 %.

## Lisätieto yhdistelmän lääkeaineista

Aiemmin yhdistelmän jommastakummasta lääkeaineesta (amlodipiinista tai valsartaanista) raportoidut hättävää vaikutukset voivat olla myös Exforgen mahdollisia hättävää vaikutuksia, vaikka niitä ei olisi havaittu kliinisissä kokeissa tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

### Amlodipiini

<i>Yleiset</i>	Uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus.
<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus, vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia), tinnitus, hypotensio, hengenahdistus, nuha, oksentelu, dyspesia, alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema, lihaskipu, lihaskrampit, kipu, virtsaamishäiriöt, tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi, gynekomastia, rintakipu, väsymys, painonnousu, painonlasku.
<i>Harvinaiset</i>	Sekavuus.
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Leukopenia, trombosytopenia, allergiset reaktiot, hyperglykemia, lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia, sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä), verisuonitulehdus, haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia, maksatulehdus, keltaisuus, kohonnut maksaentsyymiarvot*, angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys.
<i>Tuntematon</i>	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi

\* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

### Valsartaani

<i>Tuntematon</i>	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, neutropenia, trombosytopenia, seerumin kaliumarvojen nousu, maksa-arvojen kohoaminen mukaan lukien seerumin bilirubiini, munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikkeneminen, seerumin kreatiniinin nousu, angioedeema, lihaskipu, vaskuliitti, yliherkkyys mukaan lukien seerumitauti.
-------------------	--

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Exforge yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

#### Hoito

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihäilän antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä. Exforgen aiheuttama kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erityyvä virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Valsartaani ja amlodipiini eivät todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB01

Exforge on yhdistettynä kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien ja valsartaani angiotensiini II -reseptorin salpaajien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta ja laskee verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponenteista yksinään.

## Amlodipiini/valsartaani

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä aikaansaadaan annosriippuvainen ja additiivinen verenpainetta alentava vaikutus koko terapeuttisella annosalueella. Kerta-annoksen verenpainetta alentavan vaikutuksen on todettu kestävän 24 tunnin ajan.

### Plasebokontrolloidut kliiniset tutkimukset

Yli 1 400 verenpainepotilasta sai Exforgea kerran vuorokaudessa kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui aikuisia, joilla oli lievä tai kohtalainen komplisoitumaton essentiaalinen verenpainetauti (keskimääräinen diastolinen verenpaine istuen  $\geq 95$  ja  $< 110$  mmHg). Tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli suuria kardiovaskulaarisia riskejä – sydämen vajaatoiminta, tyyppi I diabetes tai huonossa hoitotasapainossa oleva tyyppi II diabetes sekä sydäninfarkti tai aivohalvaus edellisen vuoden aikana.

### Aktiivikontrolloidut tutkimukset potilailla, jotka eivät saaneet hoitovastetta monoterapialla

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikeskuskaksoissokkotutkimus osoitti, että verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen  $< 90$  mmHg) 75 %:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg ja 62 %:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg verrattuna pelkästään 160 mg:n valsartaania saaneen ryhmän 53 %:iin niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saatu hallintaan perusjaksolla annoksella valsartaani 160 mg. 10 mg ja 5 mg amlodipiiniannoksien lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg enemmän kuin pelkkä 160 mg valsartaania.

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikansallinen kaksoissokkotutkimus osoitti, että verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen  $< 90$  mmHg) 78 %:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg verrattuna pelkästään 10 mg:n amlodipiinia saaneen ryhmän 67 %:iin niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi kontrolloitua perusjaksolla annoksella amlodipiini 10 mg. 160 mg valsartaaniannoksen lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 2,9/2,1 mmHg enemmän kuin pelkkä 10 mg amlodipiinia.

Exforgea tutkittiin myös vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa 130 hypertensiopotilaan tutkimuksessa, jossa potilaiden keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa mitattuna oli  $\geq 110$  ja  $< 120$  mmHg. Tutkimuksessa (lähtötason verenpaine 171/113 mmHg) Exforge-annos 5 mg/160 mg titrattuna annokseen 10 mg/160 mg laski verenpainetta istuma-asennossa 36/29 mmHg, kun taas lisinopriili/hydroklooritiatsidiannos 10 mg/12,5 mg titrattuna annokseen 20 mg/12,5 mg laski verenpainetta 32/28 mmHg.

Kahdessa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa Exforgen teho säilyi yli vuoden ajan. Exforge-hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Ikä, sukupuoli, rotu tai painoindeksi ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) eivät vaikuttaneet Exforge-vasteeseen.

Exforgea ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla. Valsartaania on tutkittu tuoretta sydäninfarktia ja sydämen vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla. Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisurintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.



## Amlodipiini

Exforgen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeutiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt-arvoihin tai vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen tai volyyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeutisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

### Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja  $p = 0,65$ . Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %,  $RR = 1,38$ ; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja  $p < 0,001$ ). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä;  $RR = 0,96$ ; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02,  $p = 0,20$ .

## Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT<sub>1</sub>-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. Valsartaanin aiheuttamasta AT<sub>1</sub>-reseptorin salpauksesta johtuva plasman angiotensiini II -pitoisuuksien suureneminen saattaa stimuloida salpaamatonta AT<sub>2</sub>-reseptoria, mikä näyttää toimivan AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämän vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaani ei ole AT<sub>1</sub>-reseptorin osittainen agonisti, ja valsartaanilla on paljon suurempi (noin 20 000-kertainen) affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin kuin AT<sub>2</sub>-reseptoriin.

Valsartaani ei estä ACE:tä eli kininaasi II:ta, joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Koska se ei vaikuta ACE:hen eikä vahvista bradykiniiniä tai substanssi-P:tä, angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät todennäköisesti aiheuta yskää. Kliinisissä tutkimuksissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, ja kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) vähäisempää valsartaania saaneilla potilailla kuin ACE:n estäjää saaneilla potilailla (2,6 % vs 7,9 %). Kliinisessä tutkimuksessa potilaille, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana, valsartaaniryhmän koehenkilöistä 19,5 % ja tiatsididiureettiryhmän koehenkilöistä 19,0 % koki yskää, kun taas ACE:n estäjää saaneessa ryhmässä yskää esiintyi 68,5 %:lla ( $p < 0,05$ ). Valsartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormoni reseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisen säätelyn kannalta.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine arvot saavutetaan 4–6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2–4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella, ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon ajan. Valsartaanin käytön äkillinen lopettaminen ei ole aiheuttanut rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

### *Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja ATR-salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja ATR-salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisiin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Lineaarisuus

Amlodipiinilla ja valsartaanilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

### Amlodipiini/Valsartaani

Suun kautta otetun Exforge-annoksen jälkeen plasman huippupitoisuudet saavutetaan 3 (valsartaani) ja 6-8 (amlodipiini) tunnin kuluessa. Exforgen imeytymisen nopeus ja laajuus on samanlainen kuin jos amlodipiini ja valsartaani annosteltaisiin erillisinä tabletteina.

### Amlodipiini

*Imeytyminen:* Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64–80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

*Jakautuminen:* Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

*Biotransformaatio:* Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

*Eliminaatio:* Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30–50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7–8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

### Valsartaani

*Imeytyminen:* Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ( $C_{max}$ ) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

*Jakautuminen:* Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94–97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

*Biotransformaatio:* Valsartaani ei metaboloitu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

*Eliminaatio:* Valsartaanilla on multiekspotentiaalinen hajoamiskinetiikka ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

## Erikoisryhmät

### Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

### Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

### Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Maksan vajaatoimintapotilaille on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Amlodipiini/Valsartaani

Eläinkokeissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, joilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rauhasten kudospatologisia tulehdusoireita havaittiin urosrotilla altistuksella, joka oli noin 1,9-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 2,6-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen verrattuna. Suuremmalla altistuksella sekä naaras- että urosrotilla näkyi mahan limakalvojen haavaumia ja syöpymistä. Samanlaisia muutoksia havaittiin yksinomaan valsartaania käyttäneessä ryhmässä (altistus 8,5-11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Lisääntyneitä ja pahentunutta munuaistiehyeen basofiliaa/hyalinisaatiota, laajentumista ja lieriöitä kuten myös solunvälisten lymfosyyttien tulehduksia ja valtimon keskiosan liikakasvua havaittiin, kun altistus oli 8-13-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 7-8-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen nähden. Samanlaisia muutoksia havaittiin myös yksinomaan valsartaania saaneiden ryhmässä (altistus 8,5-11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa havaittiin virtsajohtimien laajentumista, rintalastan epämuodostumia ja luutumattomia etukäpälän sormijäseniä, kun altistus oli noin 12-kertainen (valsartaani) ja 10-kertainen (amlodipiini) 160 mg:n valsartaanihoitoannoksiin ja 10 mg:n amlodipiinihoitoannoksiin nähden. Laajentuneita virtsajohtimia löydettiin myös pelkästään valsartaania käyttäneiden ryhmästä (altistus 12-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden). Tässä tutkimuksessa havaittiin vain pieniä merkkejä emoon kohdistuneesta toksisuudesta (paino putosi jonkin verran). Kehitysvaiikutuksia ei ollut havaittavissa (perusteena AUC) hoitoaltistukseen nähden kolminkertaisia (valsartaani) ja nelinkertaisia (amlodipiini) altistuksia käytettäessä.

Yksittäisten lääkeaineiden ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta, klastogeenisuutta eikä karsinogeenisuutta.

## Amlodipiini

### Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8\* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatiidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

### Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen\* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geneeissä eikä kromosomeissa.

\*perustuu potilaan painoon 50 kg

## Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiheyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat  $\text{mg}/\text{m}^2$  -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyypipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat  $\text{mg}/\text{m}^2$  -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofialla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### Kalvopäällyste

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Makrogoli 4000  
Talkki

#### Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### Kalvopäällyste

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Makrogoli 4000  
Talkki

#### Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### Kalvopäällyste

Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Makrogoli 4000  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainolevyssä on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaukset, joissa 280 (4x70 tai 20x14) kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/PVDC –yksittäispakatut läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainolevyssä on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

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  
EU/1/06/370/034  
EU/1/06/370/037

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

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  
EU/1/06/370/035  
EU/1/06/370/038

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

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  
EU/1/06/370/036  
EU/1/06/370/039

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. tammikuuta 2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN  
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Espanja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Myyntiluvan ehdot</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että sen lopputuotteiden valmistusprosessit arvioidaan sen osalta, liittyykö niihin mahdollinen riski N-nitrosamiinien muodostumisesta, ja että prosesseja muutetaan tarvittaessa, jotta nitrosamiinikontaminaatio voidaan minimoida niin hyvin kuin mahdollista niiden suositusten mukaisesti, jotka lääkevalmistekomitea antoi 25. kesäkuuta 2020 asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 3 kohdan mukaisessa, ihmisille tarkoitetuissa lääkevalmisteissa olevia nitrosamiiniepäpuhtauksia koskevassa menettelyssä.	26. syyskuuta 2022

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia  
14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
280 kalvopäällysteistä tablettia  
56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)  
98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)  
280x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/001	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/002	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/003	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/004	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/005	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/006	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/007	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/008	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/025	56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/06/370/026	98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/06/370/027	280x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Exforge 5 mg/80 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

70 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/034 280 kalvopäällysteistä tablettia (4x70)  
EU/1/06/370/037 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 5 mg/80 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta, joissa 70 tablettia)

Monipakkaus: 280 kalvopäällysteistä tablettia (20 pakkausta, joissa 14 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/034 280 kalvopäällysteistä tablettia (4x70)  
EU/1/06/370/037 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 5 mg/80 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia  
14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
280 kalvopäällysteistä tablettia  
56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)  
98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)  
280x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/009	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/010	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/011	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/012	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/013	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/014	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/015	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/016	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/028	56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/06/370/029	98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/06/370/030	280x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 5 mg/160 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

70 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/035 280 kalvopäällysteistä tablettia (4x70)  
EU/1/06/370/038 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 5 mg/160 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta, joissa 70 tablettia)

Monipakkaus: 280 kalvopäällysteistä tablettia (20 pakkausta, joissa 14 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/035 280 kalvopäällysteistä tablettia (4x70)  
EU/1/06/370/038 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 5 mg/160 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**YKSIKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia  
14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
280 kalvopäällysteistä tablettia  
56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)  
98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)  
280x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/017	7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/018	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/019	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/020	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/021	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/022	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/023	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/024	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/06/370/031	56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/06/370/032	98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)
EU/1/06/370/033	280x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Exforge 10 mg/160 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:

SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

70 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/036 280 kalvopäällysteistä tablettia (4x70)  
EU/1/06/370/039 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 10 mg/160 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta, joissa 70 tablettia)

Monipakkaus: 280 kalvopäällysteistä tablettia (20 pakkausta, joissa 14 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/370/036 280 kalvopäällysteistä tablettia (4x70)  
EU/1/06/370/039 280 kalvopäällysteistä tablettia (20x14)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Exforge 10 mg/160 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
amlodipiini/valsartaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
amlodipiini/valsartaani

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Exforge on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Exforgea
3. Miten Exforgea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Exforgen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Exforge on ja mihin sitä käytetään**

Exforge -tabletit sisältävät kahta lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini ja valsartaani. Molemmat auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiumkanavan salpaajiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että molemmat näistä lääkeaineista estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Exforgea käytetään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille, joiden verenpaineen hoito ei ole hallinnassa yksinomaan amlodipiinilla tai valsartaanilla.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Exforgea

### Älä käytä Exforgea

- jos olet allerginen amlodipiinille tai jollekin muulle kalsiumkanavan salpaajalle. Tähän saattaa liittyä kutinaa, ihon punoitusta tai hengitysvaikeuksia.
- jos olet allerginen valsartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Exforgen käyttöä.
- jos sinulla on vakavia maksavaivoja tai sappivaivoja, esim. sappikirroosi tai kolestaasi.
- 3. raskauskuukauden jälkeen. (Exforgen käyttöä on hyvä välttää myös raskauden alkuvaiheessa, katso kohta Raskaus).
- jos sinulla on hyvin alhainen verenpaine (hypotensio).
- jos sinulla on aortan ahtauma (aorttastenoosi) tai kardiogeeninen sokki (tila, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan tarpeeksi verta kehoon).
- jos sairastat sydänkohtauksen jälkeistä sydämen vajaatoimintaa.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

**Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Exforgea ja keskustele lääkärin kanssa.**

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Exforgea:

- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja.
- jos olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on lisämunuaisiin liittyvä tila, jota kutsutaan ”primaariseksi hyperaldosteronismiksi”.
- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Seuraa tarkasti lääkärin ohjeita aloitusannoksen osalta. Lääkäri saattaa myös tarkistaa munuaistoimintasi.
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänläpän ahtauma (”aortta- tai mitraaliläppästenosi”), tai että sydänlihaksen on epänormaalin paksu (”obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia”).
- jos sinulla on ollut turvotusta, erityisesti kasvoissa tai kurkussa, muiden lääkkeiden käytön yhteydessä (mukaan lukien angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät). Jos saat näitä oireita, lopeta Exforgen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinun ei tulisi käyttää Exforgea uudelleen.
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
  - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
  - aliskireeni.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa ”Älä käytä Exforgea” olevat tiedot.

**Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen Exforgen käyttöä.**

### Lapset ja nuoret

Exforgen käyttöä (alle 18-vuotiailla) lapsille ja nuorille ei suositella.

## **Muut lääkevalmisteet ja Exforge**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhailaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varoitoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä koskee erityisesti alla lueteltuja lääkkeitä:

- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä käytä Exforgea” ja ”Varoitukset ja varoitimet”);
- diureetit (lääkeryhmä, joka lisää elimistösi tuottaman virtsan määrää ja jota myös kutsutaan nimityksellä nesteenpoistoläkkeet);
- litium (tiettyjen depressioiden hoitoon käytetty lääke);
- kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat kohottaa kaliumpitoisuuksia;
- tiettyntyyppiset kipuläkkeet, eli ns. ei-steroidirakenteiset tulehduskipuläkkeet (NSAID-läkkeet) tai selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät (COX-2:n estäjät). Tässä tapauksessa lääkäri saattaa myös tarkastaa munuaistesi toiminnan;
- antikongulsantit (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- mäkikuisma;
- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- läkkeet, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- läkkeet, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli);
- läkkeet, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (kuten rifampisiini, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- läkkeet, joita käytetään elinsiirteiden hyljinnän estoon (siklosporiini).

## **Exforge ruuan ja juoman kanssa**

Exforgea käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Exforgen verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

## **Raskaus ja imetys**

### Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Tavallisesti lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Exforgen käytön, ennenkuin tulet raskaaksi tai heti saatua tietää, että olet raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Exforgen asemesta. Exforgea ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa (kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana), eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä Exforge voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

### Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot alkaa imettämään. Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon. Exforgen käyttöä ei suositella imettävälle äideille, ja lääkäri voi vaihtaa sinulle toisen lääkkeen, jos haluat imettää, erityisesti jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt ennenaikaisesti.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta, joka voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Jos et ole varma, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun, älä aja, käytä koneita tai tee muita keskittymistä vaativia toimintoja.



### 3. Miten Exforgea käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Exforge-annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

- On suositeltavaa, että otat lääkkeesi samaan aikaan joka päivä.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Exforgen ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Exforgea yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Älä ylitä määrättyä annosta.

#### **Exforge ja iäkkäät henkilöt (65 vuotta täyttäneet)**

Lääkärin on noudatettava varovaisuutta suuretaessaan annostasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **Jos käytät enemmän Exforgea kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut liian monta Exforge-tablettia, tai joku muu on ottanut lääkettäsi, ota heti yhteys lääkäriin.

#### **Jos unohdat käyttää Exforgea**

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota unohtunut annos heti kun muistat. Sen jälkeen ota seuraava annos normaalisti. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika, älä ota unohtunutta annosta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

#### **Jos lopetat Exforgen käytön**

Exforge-hoidon lopettaminen voi aiheuttaa tautisi pahenemista. Älä lopeta lääkkeesi käyttöä ellei lääkäri niin kehota.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkinnällistä huomiota:**

Muutamilla potilailla on ollut vakavia haittavaikutuksia (*on esiintynyt korkeintaan*

*1 potilaalla 1 000:sta*). **Jos saat seuraavia vaikutuksia, kerro niistä heti lääkärille:**

Allergisia reaktioita, joiden oireita ovat ihottuma, kutina, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine (pyörrytys, sekavuus).

#### **Muita Exforgen mahdollisia haittavaikutuksia:**

*Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä):* influenssa (flunssa); nenän tukkoisuus, kurkkukipu ja nielemisvaikeudet; päänsärky; käsivarsien, kämmenten, jalkojen, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen; väsymys; astenia (voimattomuus); kasvojen ja/tai kaulan punoitus ja kuumotus.

*Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta):* heitehuimaus; pahoinvointi ja vatsakipu; suun kuivuminen; uneliaisuus; käsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus; huimaus; sydämen tiheälyöntisyys mukaan lukien sydämentykytys; heitehuimaus seistessä; yskä; ripuli; ummetus; ihottuma; ihon punoitus; nivelturvotus; selkäkipu, nivelkipu.

*Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta):* levottomuus; korvien soiminen (tinnitus); pyörtyminen: normaalia suurempi virtsaneritys tai virtsaamistarve; kyvyttömyys saada tai ylläpitää erektio; painostava olo; alhainen verenpaine, jonka oireita ovat heitehuimaus ja sekavuus; runsas hikoilu; ihottuma joka puolella kehoa; kutina; lihaskouristukset.

**Jos jokin näistä vaikutuksista on vakava, kerro siitä lääkärille.**

**Yksinomaan amlodipiinin tai valsartaanin käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu Exforgen käytön yhteydessä tai joita on havaittu useammin kuin Exforgen käytön yhteydessä:**

#### Amlodipiini

**Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista erittäin harvinaisista vakavista haittavaikutuksista tämän lääkkeen ottamisen jälkeen:**

- äkillinen hengityksen vinkuminen, rintakipu, hengenahdistus tai hengitysvaikeus.
- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus.
- kielen ja kurkun turvotus, jotka aiheuttavat pahoja hengitysvaikeuksia.
- vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien voimakas ihottuma, nokkosihottuma, ihon punoitus kauttaaltaan koko keholla, voimakas kutina, rakkulamuodostus, ihon hilseily ja turvotus, limakalvojen tulehdus (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tai muut allergiset reaktiot.
- sydänkohtaus, poikkeava sydämensyke.
- haiman tulehtuminen, joka voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua ja selkäkipua ja johon liittyy erittäin huono olo.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu. Jos jokin näistä haitoista aiheuttaa sinulle ongelmia tai oireet jatkuvat yli viikon ajan, ota yhteys lääkäriin.

*Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä):* Huimaus, uneliaisuus; sydämentykytykset (sydämensykkeen tiedostaminen); punastelu, nilkkojen turvotus (edeema); vatsakipu, pahoinvointi (huonovointisuus).

*Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta):* Mielialan muutokset, ahdistuneisuus, masennus, unettomuus, vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, kivuntunnon häviäminen; näköhäiriöt, korvien soiminen; matala verenpaine; aivastelu/nenän vuotaminen, joka johtuu nenän limakalvon tulehduksesta (nuha); suolentoiminnan muutokset, oksentelu (pahoinvointi); hiustenlähtö, lisääntynyt hikoilu, ihon kutina, ihon värimuutos; virtsaamishäiriöt, lisääntynyt virtsaamistarve yöllä, tihentynyt virtsaamistarve; erektiokyvyttömyys, miehen rintarauhasen kipu tai suurentuminen, kipu, huonovointisuus, lihaskipu, lihaskrampit; painonnousu tai painonlasku.

*Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta):* Sekavuus.

*Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta):* Veren valkosolujen määrän väheneminen, verihiutalemäärän väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa epätavallista mustelmien muodostumista tai verenvuotoherkkyyttä (punasolujen vaurioituminen); kohonnut verensokeri (hyperglykemia); ikenien turvotus, vatsan turvotus (gastriitti); maksan toimintahäiriö, maksatulehdus (hepatiitti), ihon keltaisuus, kohonnut maksaentsyymit, jotka saattavat vaikuttaa joihinkin laboratoriotutkimustuloksiin; lisääntynyt lihasjännitys; verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma, valoyliherkkyys; sairaudet, joihin liittyy kankeutta, vapinaa ja/tai liikehäiriöitä.

#### Valsartaani

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):* Punaisten verisolujen väheneminen, kuume, infektiosta johtuva kurkkukipu tai suun haavaumat; spontaanit verenvuodot tai mustelmat; korkeat veren kaliumtasot; poikkeavat maksakokeiden tulokset; huonontunut munuaistoiminta; turvotus pääasiassa kasvoissa ja kurkussa; lihaskipu; ihottuma, purppuranpunaiset täplät; kuume; kutina; allerginen reaktio; rakkuloiden muodostuminen iholle (rakkulaihottuman oire).

Jos havaitset yllämainittuja haittavaikutuksia, kerro niistä heti lääkärille.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Exforgen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Exforge-pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Exforge sisältää**

#### **Exforge 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesilaattina) ja valsartaani. Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia ja 80 mg valsartaania.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)); makrogoli 4000; talkki, titaanidioksidi (E171); keltainen rautaoksidi (E172).

#### **Exforge 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesilaattina) ja valsartaani. Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia ja 160 mg valsartaania.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)); makrogoli 4000; talkki, titaanidioksidi (E171); keltainen rautaoksidi (E172).

#### **Exforge 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesilaattina) ja valsartaani. Yksi tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia ja 160 mg valsartaania.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)); makrogoli 4000; talkki, titaanidioksidi (E171); keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Exforge 5 mg/80 mg -tabletit ovat pyöreitä ja tumman keltaisia ja niissä on merkintä ”NVR” toisella ja ”NV” toisella puolella. Tabletin halkaisija noin 8,20 mm.

Exforge 5 mg/160 mg -tabletit ovat soikeita ja tumman keltaisia ja niissä on merkintä ”NVR” toisella ja ”ECE” toisella puolella. Tabletin koko noin 14,2 mm (pituus) x 5,7 mm (leveys).

Exforge 10 mg/160 mg -tabletit ovat soikeita ja vaalean keltaisia ja niissä on merkintä ”NVR” toisella ja ”UIC” toisella puolella. Tabletin koko noin 14,2 mm (pituus) x 5,7 mm (leveys).

Exforgen pakkauskoot ovat 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 tablettia ja monipakkaus, joka koostuu neljästä 70 tabletin tai 20:stä 14 tabletin pakkauksesta. Kaikki pakkaukset sisältävät tavallisia läpipainolevyjä. Lisäksi 56, 98 ja 280 tabletin pakkauksia on saatavilla yksittäispakatuissa läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

#### **Valmistaja**

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

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Espanja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 976 98 28

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>