ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore bianco, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VCL" sull'altro. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore giallo chiaro, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VDL" sull'altro. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore giallo, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso "NVR" su un lato e "VEL" sull'altro. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore giallo-marrone, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso “NVR” su un lato e “VHL” sull’altro. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresse di colore giallo-marrone, ovaloidi, biconvesse, dai bordi smussati, con inciso “NVR” su un lato e “VFL” sull’altro. Dimensioni approssimative: 19 mm (lunghezza) x 7,5 mm (larghezza).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l’associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Exforge HCT è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a Exforge HCT i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Exforge HCT si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di Exforge HCT è 10 mg/320 mg/25 mg.

Popolazioni speciali
Compromissione della funzionalità renale
A causa del componente idroclorotiazide, l’uso di Exforge HCT è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica
A causa del componente valsartan, Exforge HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l’uso di Exforge HCT in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Quando i pazienti ipertesi con compromissione epatica eleggibili sono trasferiti al trattamento con Exforge HCT (vedere paragrafo 4.1), deve essere usata la dose disponibile più bassa di amlodipina come componente dell’associazione fissa.

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica
C'è un'esperienza limitata con l'uso di Exforge HCT, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Anziani (65 anni di età ed oltre)
Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati. Quando i pazienti ipertesi anziani eleggibili sono trasferiti al trattamento con Exforge HCT (vedere paragrafo 4.1), deve essere usata la dose disponibile più bassa di amlodipina come componente dell'associazione fissa.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Exforge HCT nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) per l'indicazione di ipertensione essenziale.

Modo di somministrazione

Uso orale.
Exforge HCT può essere assunto con o senza cibo.
Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Compromissione della funzionalità epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Grave compromissione della funzionalità renale (GFR <30 ml/min/1,73 m^2), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Uso concomitante di Exforge HCT con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiogeno).
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con Exforge HCT. Exforge HCT deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

Se durante l'uso di Exforge HCT si verifica un'eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata un'infusione endovenosa di salina normale. Una volta stabilizzata la pressione arteriosa, è possibile proseguire la terapia.

Modifiche degli elettroliti sierici

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide
Nello studio controllato con Exforge HCT, in molti pazienti gli effetti controbilancianti di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

Valsartan
L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide
Il trattamento con Exforge HCT deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare un'ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, Exforge HCT deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare un'iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia pre-esistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con Exforge HCT, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

Compromissione della funzionalità renale

I diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando Exforge HCT è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, della creatinina e dei livelli sierici di acido urico. Exforge HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Exforge HCT nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR $\geq$30 ml/min/1,73 m^2).

Stenosi dell'arteria renale

Exforge HCT deve essere impiegato con cautela per trattare l'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico poiché in questi pazienti l'urea nel sangue e la creatinina sierica possono aumentare.

Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di Exforge HCT in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione della funzionalità epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile. L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono state stabilite dosi raccomandate specifiche. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto Exforge HCT non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Angioedema

Nei pazienti trattati con valsartan è stato riportato angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o rigonfiamento del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua. Alcuni di questi pazienti avevano precedentemente riportato angioedema con altri medicinali, compresi gli ACE inibitori. Exforge HCT deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere ri-somministrato.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso valsartan, è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di valsartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

Insufficienza cardiaca e malattia coronarica/ post-infarto miocardico

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con ACE inibitori e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere un esame della funzione renale.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Stenosi della valvola aortica e mitralica

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi mitralica o con stenosi aortica significativa che non sia di grado elevato.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone non è attivato. Pertanto Exforge HCT non è raccomandato in questa popolazione.

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono compromettere la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, e di acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

A causa del componente idroclorotiazide, Exforge HCT è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Exforge HCT è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una pre-esistente ipercalcemia. Exforge HCT deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità durante il trattamento con Exforge HCT, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso secondario

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica avente come risultato effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Generali

Si deve usare particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, ARB o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli ARB non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma(NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell' idroclorotiazide potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono idroclorotiazide devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di idroclorotiazide nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Exforge HCT deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e Exforge HCT. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia è importante considerare che Exforge HCT può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Uso concomitante non raccomandato

Singolo componente di Exforge HCT	Interazioni note con i seguenti agenti	Effetto di interazione con altri medicinali
Valsartan e HCT	Litio	In caso di somministrazione contemporanea di litio con ACE inibitori, con antagonisti del recettore dell'angiotensina II incluso il valsartan o con tiazidi, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. Poiché la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere incrementato ulteriormente da Exforge HCT. Pertanto, durante l'uso concomitante si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio.
Valsartan	Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio	Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio.
Amlodipina	Pompelmo o succo di pompelmo	La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

Uso concomitante che richiede cautela

Singolo componente di Exforge HCT	Interazioni note con i seguenti agenti	Effetto di interazione con altri medicinali
Amlodipina	*Inibitori del CYP3A4* (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir)	L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.
	Induttori del CYP3A4 (agenti anticonvulsivanti [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni])	Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, Hypericum perforatum).

	Simvastatina	La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.
	Dantrolene (infusione)	Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.
	Tacrolimus	Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.
Valsartan e HCT	*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi*	I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di Exforge HCT e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente.
Valsartan	*Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)*	I risultati di uno studio *in vitro* sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan.
HCT	*Alcolici, barbiturici o narcotici*	La co-somministrazione di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.
	Amantadina	I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.
	Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica	La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico
	Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali)	I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico.

– *Metformina*	La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.
Beta bloccanti e diazossido	L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.
Ciclosporina	La co-somministrazione di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.
Agenti citotossici	I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.
Glicosidi digitatici	Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.
Agenti di contrasto iodati	In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.
Resine a scambio ionico	L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto sub-terapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni.
Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio	L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.
Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio	L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla co-somministrazione di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.
Medicinali che possono indurre torsione di punta	Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre *torsione di punta*, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.
Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)	Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfinpirazone. La co-somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Metildopa	Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.
Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)	I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro.
Altri medicinali antipertensivi	I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]).
Amine pressorie (ad es. adrenalina, noradrenalina)	L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.
Vitamina D e sali di calcio	La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Duplice blocco del RAAS con ARB, ACE inibitori o aliskiren
I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amlodipina
La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Valsartan
L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E’ noto che nella donna l’esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell’ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un’esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide
L’esperienza sull’uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L’idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d’azione farmacologico dell’idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell’equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide
Non vi è esperienza sull’uso di Exforge HCT in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l’uso di Exforge HCT non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell’amlodipina sui neonati non è noto. Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l’allattamento. L’idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un’intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L’uso di Exforge HCT durante l’allattamento non è raccomandato. Se Exforge HCT è usato durante l’allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non vi sono studi clinici sulla fertilità con Exforge HCT.

Valsartan
Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell’uomo in termini di mg/m^2 (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Amlodipina
In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che assumono Exforge HCT e che guidano veicoli o utilizzano macchinari devono considerare che potrebbero occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono Exforge HCT soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Exforge HCT di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con Exforge HCT e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Exforge HCT è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con Exforge HCT sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di Exforge HCT sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano Exforge HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.
Molto comune: ≥1/10; comune: ≥1/100, <1/10; non comune: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazioni avverse**	**Frequenza**			
		Exforge HCT	**Amlodipina**	**Valsartan**	**HCT**
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)				Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Agranulocitosi, insufficienza del midollo osseo	--	--	--	Molto raro
	Emoglobina e ematocrito ridotti	--	--	Non nota	--
	Anemia emolitica	--	--	--	Molto raro
	Leucopenia	--	Molto raro	--	Molto raro
	Neutropenia	--	--	Non nota	--
	Trombocitopenia, talvolta con porpora	--	Molto raro	Non nota	Raro
	Anemia aplastica	--	--	--	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	--	Molto raro	Non nota	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Non comune	--	--	--
	Ipercalcemia	Non comune	--	--	Raro
	Iperglicemia	--	Molto raro	--	Raro
	Iperlipidemia	Non comune	--	--	--
	Iperuricemia	Non comune	--	--	Comune
	Alcalosi ipocloremica	--	--	--	Molto raro
	Ipokaliemia	Comune	--	--	Molto comune
	Ipomagnesiemia	--	--	--	Comune
	Iponatremia	Non comune	--	--	Comune
	Peggioramento dello stato metabolico diabetico	--	--	--	Raro
Disturbi psichiatrici	Depressione	--	Non comune	--	Raro
	Insonnia/disturbi del sonno	Non comune	Non comune	--	Raro
	Variazioni dell'umore	--	Non comune	--	
	Confusione	--	Raro	--	--

Patologie del sistema nervoso	Coordinazione anormale	Non comune	--	--	--
	Capogiri	Comune	Comune	--	Raro
	Capogiri posturali, capogiri da sforzo	Non comune	--	--	--
	Disgeusia	Non comune	Non comune	--	--
	Sindrome extrapiramidale	--	Non nota	--	--
	Cefalea	Comune	Comune	--	Raro
	Ipertonia	--	Molto raro	--	--
	Letargia	Non comune	--	--	--
	Parestesia	Non comune	Non comune	--	Raro
	Neuropatia periferica, neuropatia	Non comune	Molto raro	--	--
	Sonnolenza	Non comune	Comune	--	--
	Sincope	Non comune	Non comune	--	--
	Tremore	--	Non comune	--	--
	Ipoestesia	--	Non comune	--	--
Patologie dell'occhio	Glaucoma acuto ad angolo chiuso	--	--	--	Non nota
	Disturbi della vista	--	Non comune	--	--
	Compromissione della vista	Non comune	Non comune	--	Raro
	Effusione coroidale	--	--	--	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	--	Non comune	--	--
	Vertigini	Non comune	--	Non comune	--
Patologie cardiache	Palpitazioni	--	Comune	--	--
	Tachicardia	Non comune	--	--	--
	Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	--	Molto raro	--	Raro
	Infarto miocardico	--	Molto raro	--	--
Patologie vascolari	Vampate	--	Comune	--	--
	Ipotensione	Comune	Non comune	--	--
	Ipotensione ortostatica	Non comune	--	--	Comune
	Flebite, tromboflebite	Non comune	--	--	--
	Vasculite	--	Molto raro	Non nota	--
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Molto raro	Non comune	--
	Dispnea	Non comune	Non comune	--	--
	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)				Molto raro
	Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite	--	--	--	Molto raro
	Rinite	--	Non comune	--	--
	Irritazione alla gola	Non comune	--	--	--

Patologie gastrointestinali	Disturbi addominali, dolore addominale superiore	Non comune	Comune	Non comune	Raro
	Respiro maleodorante	Non comune	--	--	--
	Abitudini intestinali modificate	--	Non comune	--	--
	Costipazione	--	--	--	Raro
	Diminuzione dell'appetito	--	--	--	Comune
	Diarrea	Non comune	Non comune	--	Raro
	Bocca secca	Non comune	Non comune	--	--
	Dispepsia	Comune	Non comune	--	--
	Gastrite	--	Molto raro	--	--
	Iperplasia gengivale	--	Molto raro	--	--
	Nausea	Non comune	Comune	--	Comune
	Pancreatite	--	Molto raro	--	Molto raro
	Vomito	Non comune	Non comune	--	Comune
	Angioedema intestinale	--	--	Molto raro	--
Patologie epatobiliari	Esame della funzionalità epatica anomalo, compreso aumento della bilirubina nel sangue	--	Molto raro**	Non nota	--
	Epatite	--	Molto raro	--	--
	Colestasi intraepatica, ittero	--	Molto raro	--	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	--	Non comune	--	
	Angioedema	--	Molto raro	Non nota	--
	Dermatite bollosa	--	--	Non nota	--
	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo	--	--	--	Molto raro
	Eritema multiforme	--	Molto raro	--	Non nota
	Esantema	--	Non comune	--	--
	Iperidrosi	Non comune	Non comune	--	--
	Reazione da fotosensibilità*	--	Molto raro	--	Raro
	Prurito	Non comune	Non comune	Non nota	--
	Porpora	--	Non comune	--	Raro
	Eruzione cutanea	--	Non comune	Non nota	Comune
	Scolorimento della cute	--	Non comune	--	--
	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea	--	Molto raro	--	Comune
	Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica	--	Non nota	--	Molto raro
	Dermatite esfoliativa	--	Molto raro	--	--
	Sindrome di Stevens-Johnson	--	Molto raro	--	--
	Edema di Quincke	--	Molto raro	--	--

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	--	Non comune	--	--
	Dolore alla schiena	Non comune	Non comune	--	--
	Gonfiore articolare	Non comune	--	--	--
	Spasmo muscolare	Non comune	Non comune	--	Non nota
	Debolezza muscolare	Non comune	--	--	--
	Mialgia	Non comune	Non comune	Non nota	--
	Dolore alle estremità	Non comune	--	--	--
	Gonfiore alle caviglie	--	Comune	--	--
Patologie renali e urinarie	Aumento della creatinina nel sangue	Non comune	--	Non nota	--
	Disturbi della minzione		Non comune		
	Nicturia	--	Non comune	--	--
	Pollakiuria	Comune	Non comune		
	Disfunzione renale	--	--	--	Non nota
	Insufficienza renale acuta	Non comune	--	--	Non nota
	Insufficienza e compromissione renale	--	--	Non nota	Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza	Non comune	Non comune	--	Comune
	Ginecomastia		Non comune	--	--
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Abasia, disturbo di andatura	Non comune	--	--	--
	Astenia	Non comune	Non comune	--	Non nota
	Disagio, malessere	Non comune	Non comune	--	--
	Affaticamento	Comune	Comune	Non comune	--
	Dolore toracico non cardiaco	Non comune	Non comune	--	--
	Edema	Comune	Comune	--	--
	Dolore	--	Non comune	--	--
	Piressia	--	--	--	Non nota
Esami diagnostici	Aumento dei lipidi		--		Molto comune
	Aumento dell’azoto ureico nel sangue	Non comune	--	--	--
	Aumento dell’acido urico nel sangue	Non comune	--	--	
	Glicosuria				Raro
	Diminuzione del potassio nel sangue	Non comune	--	--	--
	Aumento del potassio nel sangue	--	--	Non nota	--
	Aumento di peso	Non comune	Non comune	--	--
	Diminuzione di peso	--	Non comune	--	--

* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità
** nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Exforge HCT. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi casi di shock ad esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Trattamento

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide
Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di Exforge HCT richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Amlodipina
In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

Valsartan
E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

Idroclorotiazide
Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.
Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, altre associazioni, codice ATC: C09DX01.

Meccanismo d'azione

Exforge HCT associa tre farmaci antipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Efficacia e sicurezza clinica
Exforge HCT è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, or idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Exforge HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con HCT sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Exforge HCT. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Exforge HCT da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) ($p<0,0001$).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

Amlodipina

Meccanismo d'azione
La componente amlodipina di Exforge HCT inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

Effetti farmacodinamici
A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad aumenti della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzionalità cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o sotto *pacing*) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

Efficacia e sicurezza clinica
Uso in pazienti con ipertensione
Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% in confronto a 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p <0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89 1,02] p=0,20.

Valsartan

Meccanismo d'azione
Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT_1, responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

Efficacia e sicurezza clinica
La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane.

Idroclorotiazide

Meccanismo d'azione
Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. E' stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na^+Cl^-, forse per competizione con il sito del Cl^-, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

Cancro cutaneo non melanoma
Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide e NMSC correlata alla dose cumulativaassunta Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di idroclorotiazide (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un odds ratio (OR) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% IC: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% IC: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'idroclorotiazide,: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% IC: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Exforge HCT in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Altro: duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] e VA Nephron-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un ARB.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli ARB, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli ARB non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica (vedere paragrafo 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un ARB in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Linearità

Amlodipina, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Exforge HCT in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Exforge HCT sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

Amlodipina

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

Distribuzione
Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione
L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

Eliminazione
L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

Valsartan

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

Distribuzione
Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione
Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione
il valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{½\alpha}$ <1 ora e $t_{½ß}$ di circa 9 ore). Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua *clearance* renale è 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento
Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max}circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione
Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Biotrasformazione
L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

Eliminazione
L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici (età inferiore a 18 anni)
Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)
Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzionalità renale
La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzionalità renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

I pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione della funzionalità renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Exforge HCT è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità epatica
Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con compromissione della funzione epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Per il componente valsartan, Exforge HCT è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide (Exforge HCT), non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di Exforge HCT per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva
Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità
Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m^2). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, Mutagenesi
Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m^2 raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

Valsartan

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento di azoto ureico nel sangue ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi comparabili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'azoto ureico e della creatinina nel sangue.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Talco

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Ferro ossido giallo (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.
Confezioni: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.
Confezioni multiple da 280 compresse, costituite da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC per uso ospedaliero:
Confezioni: 56, 98 o 280 compresse rivestite con film
Confezioni multiple da 280 compresse costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/569/001-012

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/569/049-060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 ottobre 2009
Data del rinnovo più recente: 30 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
280 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/001	14 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/002	28 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/003	30 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/004	56 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/005	90 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/006	98 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/007	280 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/008	56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/009	98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/010	280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.
70x1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/012	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/011	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 280 (20 confezioni da 14) compresse rivestite con film.
Confezione multipla: 280 (4 confezioni da 70x1) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/012	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/011	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 complesse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
280 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/013	14 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/014	28 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/015	30 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/016	56 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/017	90 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/018	98 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/019	280 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/020	56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/021	98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/022	280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.
70x1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/024	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/023	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 280 (20 confezioni da 14) compresse rivestite con film.
Confezione multipla: 280 (4 confezioni da 70x1) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/024	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/023	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 complesse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
280 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/025	14 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/026	28 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/027	30 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/028	56 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/029	90 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/030	98 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/031	280 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/032	56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/033	98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/034	280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente
70x1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/036	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/035	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 280 (20 scatole da 14) compresse rivestite con film.
Confezione multipla: 280 (4 scatole da 70x1) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/036	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/035	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 complesse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
280 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/037	14 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/038	28 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/039	30 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/040	56 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/041	90 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/042	98 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/043	280 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/044	56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/045	98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/046	280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.
70x1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/048	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/047	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 280 (20 confezioni da 14) compresse rivestite con film.
Confezione multipla: 280 (4 confezioni da 70x1) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/048	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/047	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 complesse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
280 compresse rivestite con film
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
98 x1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
280 x1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/049	14 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/050	28 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/051	30 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/052	56 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/053	90 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/054	98 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/055	280 compresse rivestite con film
EU/1/09/569/056	56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/057	98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
EU/1/09/569/058	280 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.
70x1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/060	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/059	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 compresse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 280 (20 confezioni da 14) compresse rivestite con film.
Confezione multipla: 280 (20 confezioni da 14) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/569/060	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 20 scatole da 14 compresse)
EU/1/09/569/059	280 compresse rivestite con film (confezione multipla, 4 scatole da 70 complesse) (dose unitaria)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Cos'è Exforge HCT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Exforge HCT
3. Come prendere Exforge HCT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Exforge HCT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Exforge HCT e a cosa serve

Le compresse di Exforge HCT contengono tre sostanze chiamate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. Tutte queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione del sangue.
- L'amlodipina appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione sanguigna. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.
- L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di sostanze chiamate "diuretici tiazidici". L'idroclorotiazide aumenta l'eliminazione di urine, riducendo così la pressione sanguigna.

Come conseguenza dei tre meccanismi, i vasi sanguigni si rilasciano e la pressione del sangue diminuisce.

Exforge HCT è usato nel trattamento della pressione sanguigna alta nei pazienti adulti la cui pressione sanguigna è già controllata assumendo amlodipina, valsartan e idroclorotiazide e che possono aver beneficio dall'assunzione di un'unica compressa contenente le tre sostanze.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Exforge HCT

Non prenda Exforge HCT

- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (Si raccomanda di evitare di prendere Exforge HCT anche nella fase iniziale della gravidanza – vedere il paragrafo Gravidanza.)
- se è allergico all'amlodipina o a qualsiasi altro calcio-antagonista, valsartan, idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (medicinali usati per il trattamento di infezioni del torace e urinarie) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (vedere paragrafo 6).
  Se pensa di poter essere allergico, non prenda Exforge HCT e si rivolga al medico.
- se ha problemi al fegato, distruzione dei piccoli dotti biliari nel fegato (cirrosi biliare) o ristagno della bile nel fegato (colestasi).
- se ha **gravi** problemi ai reni o se è in dialisi.
- se non è in grado di urinare (anuria).
- se i livelli di potassio o di sodio nel sangue sono troppo bassi nonostante il trattamento per aumentare i suoi livelli di potassio o sodio nel sangue.
- se il livello di calcio nel sangue è troppo alto nonostante il trattamento per ridurre il suo livello di calcio nel sangue.
- se ha la gotta (cristalli di acido urico nelle articolazioni).
- se ha la pressione sanguigna molto bassa (ipotensione).
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica) o shock cardiogeno (una condizione in cui il suo cuore non è in grado di fornire abbastanza sangue al corpo).
- se soffre di insufficienza cardiaca a seguito di un attacco di cuore.
- se soffre di diabete o la funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue contenente aliskiren.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, non prenda Exforge HCT e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Exforge HCT

- se ha bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue (con o senza sintomi come debolezza muscolare, spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale).
- se ha bassi livelli di sodio nel sangue (con o senza sintomi come stanchezza, confusione, contrazioni muscolari, convulsioni).
- se ha alti livelli di calcio nel sangue (con o senza sintomi come nausea, vomito, stitichezza, dolore di stomaco, minzione frequente, sete, debolezza muscolare e contrazioni).
- se ha problemi ai reni, se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto di avere un restringimento delle arterie renali.
- se ha problemi al fegato (epatici).
- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o una malattia coronarica, specialmente se le è stata prescritta la dose massima Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se ha avuto un attacco di cuore. Segua attentamente le istruzioni del medico per il dosaggio iniziale. Il medico potrebbe anche controllare la funzione renale.
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato "stenosi aortica o mitralica") o che lo spessore del muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata "cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva").
- se soffre di aldosteronismo. Questa è una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. In questo caso, l'uso di Exforge HCT non è raccomandato.
- se soffre di una malattia chiamata lupus eritematoso sistemico (nota anche come "lupus" o "LES").

- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).
- se ha alti livelli di colesterolo o di trigliceridi nel sangue.
- se ha reazioni cutanee dopo esposizione al sole (ad es. una eruzione cutanea).
- se ha avuto una reazione allergica ad altri medicinali per la pressione alta o a diuretici (un tipo di medicinale noto anche come "medicinale per urinare"), specialmente se soffre di asma e di allergie.
- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha già avuto gonfiore, in particolare del viso e della gola, durante l'assunzione di altri medicinali (compresi gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Se ha questi sintomi, interrompa l'assunzione di Exforge HCT e contatti subito il medico. Non deve mai più prendere di nuovo Exforge HCT.
- se dopo aver assunto Exforge HCT avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l'assunzione di Exforge HCT autonomamente.
- se ha capogiri e/o svenimento durante il trattamento con Exforge HCT, informi il medico appena possibile.
- se ha una diminuzione della vista o dolore agli occhi. Questi potrebbero essere i sintomi dell'accumulo di liquidi nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione oculare e possono verificarsi da ore fino a una settimana dopo l'assunzione di Exforge HCT. Se non trattati, possono portare a un danno permanente alla vista.
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta:
  - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete;
  - aliskiren.
- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di Exforge HCT.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di Exforge HCT compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Il medico può controllare la funzionalità renale, la pressione del sangue e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Exforge HCT".

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico.

Bambini e adolescenti
Non è raccomandato l'uso di Exforge HCT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Anziani (65 anni e oltre)
Exforge HCT può essere usato da persone di 65 anni e oltre allo stesso dosaggio degli adulti e con le stesse modalità già utilizzate nell'assunzione delle tre sostanze denominate amlodipina, valsartan e idroclorotiazide. I pazienti anziani, specialmente quelli che assumono la dose massima di Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devono controllare regolarmente la pressione.

Altri medicinali e Exforge HCT
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e/o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di uno dei medicinali. Questo è importante soprattutto se sta usando uno dei medicinali elencati di seguito:

Non assumere con:
- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);
- medicinali o sostanze che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi comprendono integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio e eparina.
- ACE inibitori o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Exforge HCT" e "Avvertenze e precauzioni").

Usare cautela con:
- alcool, sonniferi e anestetici (medicinali che permettono ai pazienti di sottoporsi a chirurgia e altre procedure);
- amantadina (per la terapia anti Parkinson, anche utilizzata per il trattamento o la prevenzione di alcune malattie causate da virus);
- agenti anticolinergici (medicinali usati per il trattamento diversi disturbi come crampi gastrointestinali, spasmi della vescica, asma, mal di moto, spasmi muscolari, malattia di Parkinson e come supporto all'anestesia);
- medicinali anticonvulsivanti e medicinali per la stabilizzazione dell'umore usati per il trattamento dell'epilessia e del disordine bipolare (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- colestiramina, colestipolo o altre resine (sostanze usate principalmente per il trattamento di alti livelli di lipidi nel sangue);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- ciclosporina (un medicinale usato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni, come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica);
- medicinali citotossici (usati per il trattamento del cancro), come metotrexato o ciclofosfamide;
- digossina o altri glicosidi della digitale (medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- mezzi di contrasto iodati (agenti usati per gli esami ad immagini)
- medicinali usati per il trattamento del diabete (agenti orali come metformina o insuline);
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta, come allopurinolo;
- medicinali che possono aumentare i livelli di zucchero nel sangue (beta bloccanti, diazossido);
- medicinali che possono indurre *"torsione di punta"* (battito cardiaco irregolare), come antiaritmici (medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci) e alcuni antipsicotici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di sodio nel sangue, come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici;
- medicinali che possono ridurre la quantità di potassio nel sangue, come diuretici (compresse per urinare), corticosteroidi, lassativi, amfotericina o penicillina G;
- medicinali usati per aumentare la pressione del sangue come adrenalina o noradrenalina;
- medicinali usati per l'HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per l'ulcera e l'infiammazione all'esofago (carbenoxolone);
- medicinali usati per attenuare il dolore o l'infiammazione, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della Cox-2);
- rilassanti muscolari (medicinali per rilassare i muscoli utilizzati durante interventi operatori);
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate "vasodilatatori";
- altri medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta incluso metildopa;
- rifampicina (usata, per esempio, per il trattamento della tubercolosi), eritromicina, claritromicina (antibiotici);

- erba di San Giovanni;
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- tacrolimus (usato per controllare la risposta immunitaria, per consentire all'organismo di accettare l'organo trapiantato);
- vitamina D e sali di calcio.

Exforge HCT con cibi, bevande e alcol
Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone alle quali è stato prescritto Exforge HCT. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell'effetto di riduzione della pressione sanguigna di Exforge HCT. Si rivolga al medico prima di bere alcol. L'alcol può abbassare troppo la sua pressione del sangue e/o aumentae la possibilità di capogiro e svenimento.

Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Exforge HCT prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Exforge HCT. Exforge HCT non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento
Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. E' stato dimostrato che amlodipina passa nel latte materno in piccole quantità. Exforge HCT non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale può farle avvertire una sensazione distordimento, sonnolenza, nausea o mal di testa. Se prova uno qualsiasi di questi sintom, non guidi o usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Exforge HCT

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Exforge HCT è **una compressa** al giorno.
- E' meglio prendere la compressa ogni giorno alla stessa ora. Il mattino è il momento migliore.
- Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua.
- Exforge HCT può essere preso con o senza cibo. Non prenda Exforge HCT con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più bassa o più alta.

Non prenda più della dose prescritta.

Se prende più Exforge HCT di quanto deve
Se ha preso incidentalmente troppe compresse di Exforge HCT, si rivolga immediatamente ad un medico. Può aver bisogno di cure mediche. Il liquido in eccesso può accumularsi nei polmoni (edema polmonare) causando mancanza di respiro che può svilupparsi fino a 24-48 ore dopo l'assunzione.

Se dimentica di prendere Exforge HCT
Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se è quasi l'ora della sua dose successiva, deve semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Exforge HCT
L'interruzione del trattamento con Exforge HCT può causare un peggioramento della malattia. Non interrompa l'assunzione del medicinale a meno che non glielo dica il medico.

Prenda sempre il medicinale anche se si sente bene
Coloro che soffrono di pressione sanguigna alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni normali. Per ottenere i migliori risultati e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga i suoi appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come per qualsiasi associazione contenente tre principi attivi, non si possono escludere gli effetti indesiderati associati a ciascun singolo componenete. Gli effetti indesiderati segnalati con Exforge HCT o uno qualsiasi dei tre principi attivi (amlodipina, valsartan e idroclorotiazide) sono elencati di seguito e possono verificarsi con l'uso di Exforge HCT.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitare di immediate cure mediche.
Si rivolga al medico immediatamente se dopo avere preso questo medicinale avverte uno qualsiasi dei seguenti gravi effetti indesiderati:
Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):
- capogiri
- pressione sanguigna bassa (sensazione di svenimento, sensazione di testa vuota, improvvisa perdita di coscienza)

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):
- grave diminuzione della quantità di urina (diminuita funzione renale)

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1.000):
- sanguinamento spontaneo
- battito cardiaco irregolare
- disturbi al fegato

Molto raro (*può riguardare fino a 1 persona su 10.000):*
- comparsa improvvisa di dispnea, dolore al petto, affanno o difficoltà a respirare
- gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra
- gonfiore della lingua e della gola che può causare grande difficoltà a respirare
- angioedema intestinale: gonfiore nell'intestino che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea
- reazioni cutanee gravi inclusi rash cutaneo intenso, orticaria, arrossamento cutaneo su tutto il corpo, prurito grave, vesciche, desquamazione e gonfiore della cute, infiammazione delle membrane mucose (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica) o altre reazioni allergiche

- sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione)
- attacco cardiaco
- infiammazione del pancreas, che può causare dolore addominale e alla schiena di grave intensità, unito ad una sensazione di forte malessere
- debolezza, lividi, febbre e frequenti infezioni
- rigidità

Altri effetti indesiderati possono comprendere:
Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)
- basso livello di potassio nel sangue
- aumento dei lipidi nel sangue

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)
- sonnolenza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco)
- rossore
- gonfiore alle caviglie (edema)
- dolore addominale
- malessere allo stomaco dopo i pasti
- stanchezza
- mal di testa
- frequente necessità di urinare
- alti livelli di acido urico nel sangue
- basso livello di magnesio nel sangue
- basso livello di sodio nel sangue
- capogiro, svenimento quando ci si alza
- appetito ridotto
- nausea e vomito
- eruzione cutanea pruriginosa e altri tipi di eruzioni cutanee
- incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)
- battito cardiaco veloce
- sensazione di vertigine
- disturbi della vista
- malessere allo stomaco
- dolore al torace
- aumento dell'azoto ureico, della creatinina e dell'acido urico nel sangue
- alti livelli di calcio, di grassi o di sodio nel sangue
- diminuzione del potassio nel sangue
- alito cattivo
- diarrea
- secchezza della bocca
- aumento di peso
- perdita di appetito
- alterazione del gusto
- mal di schiena
- gonfiore delle articolazioni
- crampi /debolezza/dolore muscolari
- dolore alle estremità
- incapacità di stare in piedi o di camminare in modo normale
- debolezza
- coordinazione anormale

- capogiri quando ci si alza o dopo esercizio fisico
- mancanza di energia
- disturbi del sonno
- formicolio o intorpidimento
- neuropatia
- perdita di coscienza improvvisa e temporanea
- pressione bassa quando ci si alza
- tosse
- mancanza di respiro
- irritazione della gola
- sudorazione eccessiva
- prurito
- gonfiore, arrossamento e dolore lungo una vena
- arrossamento della pelle
- tremore
- cambiamenti d'umore
- ansia
- depressione
- mancanza di sonno
- alterazioni del gusto
- svenimenti
- perdita della sensibilità al dolore
- disturbi visivi
- compromissione della vista
- ronzii nelle orecchie
- starnuti/naso gocciolante a causa dell'infiammazione della mucosa nasale (rinite)
- abitudini intestinali alterate
- indigestione
- perdita di capelli
- prurito della pelle
- cambiamento di colore della pelle
- disturbi urinari
- aumentata necessità di urinare di notte
- necessità di urinare spesso
- fastidio o aumento del seno negli uomini
- dolore
- malessere
- diminuzione di peso

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)
- basso livello di piastrine (talvolta con sanguinamento o lividi sotto pelle)
- zucchero nelle urine
- alto livello di zucchero nel sangue
- peggioramento dello stato metabolico diabetico
- fastidio addominale
- stitichezza
- disturbi al fegato che possono comparire insieme a pelle e occhi gialli o urine di colore scuro (anemia emolitica)
- aumento della sensibilità della pelle al sole
- macchie cutanee di color porpora
- disturbi renali
- confusione

Molto raro (*può riguardare fino a 1 persona su 10.000)*

- diminuzione del numero di globuli bianchi nel sangue
- basso livello di piastrine nel sangue, che può determinare un'insolita comparsa di lividi o propensione al sanguinamento (danno ai globuli rossi)
- gonfiore delle gengive
- gonfiore addominale (gastrite)
- infiammazione del fegato (epatite)
- ingiallimento della pelle (ittero)
- aumento degli enzimi del fegato che può condurre ad alterazioni di alcuni esami clinici
- aumento della tensione muscolare
- infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con rash cutaneo
- sensibilità alla luce
- disturbi correlati a rigidità, tremore e/o disturbi del movimento
- febbre, mal di gola o ulcerazioni della bocca, infezioni più frequenti (mancanza o bassi livelli di globuli bianchi)
- pallore, stanchezza, mancanza di respiro, urine di colore scuro (anemia emolitica, anormale distruzione dei globuli rossi nei vasi sanguigni o altrove nell'organismo)
- confusione, stanchezza, contrazioni muscolari e spasmi, respiro veloce (alcalosi ipocloremica)
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco (infiammazione del pancreas)
- difficoltà a respirare con febbre, tosse, sibili respiratori, mancanza di respiro (distress respiratorio, edema polmonare, polmonite)
- eruzione cutanea del volto, dolore articolare, disturbo muscolari, febbre (lupus eritematoso)
- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre (vasculite)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (necrolisi epidermica tossica)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- alterazioni degli esami del sangue per la funzionalità renale, aumento del potassio nel sangue, bassi livelli di globuli rossi nel sangue
- valori anormali dei globuli rossi nel sangue
- bassi livelli di alcuni tipi di globuli bianchi e di piastrine
- aumento della creatinina nel sangue
- esami di funzionalità del fegato anormali
- grave diminuzione della quantità di urina eliminata
- infiammazione dei vasi sanguigni
- debolezza, lividi e frequenti infezioni (anemia aplastica)
- diminuzione della vista o dolore agli occhi a causa di pressione alta (segni possibili dell'accumulo di liquidi nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso)
- mancanza di respiro
- grave diminuzione della quantità di urine (segni possibili di disturbi renali o di insufficienza renale)
- grave malattia della pelle che causa eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di vesciche su labbra, occhi e bocca, desquamazione della pelle, febbre (eritema multiforme)
- spasmo muscolare
- febbre (piressia)
- formazione di vesciche sulla pelle (segno di un disturbo chiamato dermatite bollosa)
- cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Exforge HCT

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi confezioni di Exforge HCT danneggiate o che mostrano segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Exforge HCT

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
I principi attivi di Exforge HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 12,5 mg idroclorotiazide.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone (tipo A); silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa (tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
I principi attivi di Exforge HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 12,5 mg idroclorotiazide.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone (tipo A); silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa (tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
I principi attivi di Exforge HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan e 25 mg idroclorotiazide.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone (tipo A); silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa (tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000, talco, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film
I principi attivi di Exforge HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg valsartan 25 mg idroclorotiazide.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone (tipo A); silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa (tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000, talco, ferro ossido giallo (E172).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film
I principi attivi di Exforge HCT sono amlodipina (come amlodipina besilato), valsartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg valsartan e 25 mg idroclorotiazide.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone (tipo A); silice colloidale anidra; magnesio stearato; ipromellosa (tipo di sostituzione 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000, talco, ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Exforge HCT e contenuto della confezione
Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco, ovali con "NVR" su un lato e "VCL" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo chiaro, ovali con "NVR" su un lato e "VDL" sul lato opposto.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, ovali con "NVR" su un lato e "VEL" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo-marrone, ovali con "NVR" su un lato e "VHL" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 15 mm (lunghezza) x 5,9 mm (larghezza).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo-marrone, ovali con "NVR" su un lato e "VFL" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 19,2 mm (lunghezza) x 7,5 mm (larghezza).

Exforge HCT è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film, in confezioni multiple da 280 compresse (costituite da 4 scatole, contenenti ciascuna 70 compresse o da 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse), e in confezioni ospedaliere contenenti 56, 98 o280 compresse in blister divisibili per dose singola. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu