

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки
Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки
Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипин безилат) и 80 mg валсартан (valsartan).

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан (valsartan).

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан (valsartan).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки

Тъмно жълти, кръгли филмирани таблетки със скосени ръбове, с надпис “NVR” от едната страна и “NV” от другата.

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Тъмно жълти, овални филмирани таблетки, с надпис “NVR” от едната страна и “ECE” от другата.

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Светло жълти, овални филмирани таблетки, с надпис “NVR” от едната страна и “UIC” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Exforge е показан при възрастни, чието артериално кръвно налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин или валсартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната дозировка на Exforge е една таблетка дневно.

Exforge 5 mg/80 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин 5 mg или валсартан 80 mg.

Exforge 5 mg/160 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин 5 mg или валсартан 160 mg.

Exforge 10 mg/160 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин 10 mg или валсартан 160 mg или с Exforge 5 mg/160 mg.

Exforge може да се прилага независимо от храненето.

Препоръчва се, преди преминаване на лечение с фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти (т.е. амлодипин и валсартан). Когато е подходящо от клинична гледна точка, би могло да се обсъжда директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация от фиксирани дози.

За удобство пациентите, получаващи валсартан и амлодипин като отделни таблетки/капсули могат да преминат на лечение с Exforge, съдържащ същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

Няма налични клинични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчва следене на нивата на калий и креатинин.

Чернодробно увреждане

Exforge е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Exforge трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или билиарни обструктивни заболявания (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза на валсартан е 80 mg. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) и чернодробно увреждане към лечение с амлодипин или Exforge, трябва да се използва най-ниската налична доза на амлодипин, прилаган като монотерапия или съответно като част от комбинация.

Пациенти в старческа възраст (на/над 65 години)

При пациентите в старческа възраст е необходимо повишено внимание при покачване на дозата. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) към лечение с амлодипин или Exforge, трябва да се използва най-ниската налична доза на амлодипин, прилаган като монотерапия или съответно като част от комбинация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Exforge при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се Exforge да се приема с малко количество вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Едновременната употреба на Exforge с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРА се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРА трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

В плацебо контролирани проучвания, ексцесивна хипотония се наблюдава при 0,4% от пациентите с неусложнена хипертония, лекувани с Exforge. Симптоматична хипотония може да настъпи при пациенти, които приемат ангиотензин рецепторни блокери и при които е активирана системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с натриев и/или обемен дефицит, получаващи високи дози диуретици). Преди приложението на Exforge се препоръчва тези състояния да се коригират или пациентите да бъдат под непрекъснат медицински контрол.

Ако при лечение с Exforge настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), трябва да се осъществява с повишено внимание и с често мониториране на стойностите на калий.

Стеноза на бъбречна артерия

Exforge трябва да се прилага с повишено внимание за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се получи повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Exforge при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката. Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Приложението на Exforge при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с билиарни обструктивни заболявания трябва да се осъществява с особено внимание.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максимално препоръчаната доза на валсартан е 80 mg.

Увреждане на бъбречната функция

Не се налага коригиране на дозата на Exforge при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). При умерено бъбречно увреждане се препоръчва следене на нивата на калий и креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с ангиотензин II антагониста валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система е засегната от първично заболяване.

Ангиоедем

Съобщава се за случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с валсартан. Някои от тези пациенти са имали и преди това ангиоедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори. Exforge трябва да се спре незабавно при пациентите, които получат ангиоедем и не трябва да се прилага отново.

Сърдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност и или постмиокарден инфаркт трябва да включва винаги оценка на бъбречната функция.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти с NYHA (New York Heart Association Classification) клас III и IV сърдечна недостатъчност, с неисхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Аортна и митрална клапна стеноза

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти, страдащи от митрална клапна стеноза или значима аортна стеноза, която не е високостепенна.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Exforge не е проучван при други групи от пациенти освен такива с хипертония.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между Exforge и останалите лекарствени продукти.

Да се вземе предвид при едновременно приложение

Други антихипертензивни средства

Често употребяваните антихипертензивни средства (напр. алфа блокери, диуретици) и други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипотензивни нежелани ефекти (напр. трициклични антидепресанти, алфа блокери за лечение на бенигна простатна хиперплазия), могат да повишат антихипертензивния ефект на комбинацията.

Взаимодействия свързани с амлодипин

Не се препоръчва едновременното приложение

Грейпфрут или сок от грейпфрут

Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се специално внимание при едновременно приложение
CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, Hypericum perforatum)

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Симвастатин

Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Да се вземе предвид при едновременно приложение

Други

При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Взаимодействия свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременно приложение

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на серумните нивата на литий при едновременна употреба. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши при прием на Exforge.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий

Ако едновременно с валсартан се предписва лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва контрол на плазмените нива на калий.

Изисква се специално внимание при едновременно приложение

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСПВС

Може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект, когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Следователно, се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксия транспортер (ритонавир)

Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксия транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.

Двойно блокиране на РААС с АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Други

При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, малко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРА терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРА трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРА по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРА от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРА, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Липсва информация относно употребата на Exforge по време на кърмене, поради тази причина лечението с Exforge не се препоръчва, а се предпочита алтернативна терапия, с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Exforge върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които приемат Exforge и шофират или работят с машини трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят умора и замаяване.

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Exforge е оценена в пет контролирани клинични проучвания с 5 175 пациенти, 2 613 от които получават валсартан в комбинация с амлодипин. Следващите нежелани реакции са установени като най-често възникващи или с най-голяма значимост, или като най-тежки: назофарингит, грип, свръхчувствителност, главоболие, синкоп, ортостатична хипотония, оток, застоен оток, оток на лицето, периферни отоци, умора, зачервяване, слабост или топли вълни.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота със следните означения: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системно-органни класове	Нежелани реакции	Честота		
		Exforge	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Чести	--	--
	Грип	Чести	--	--
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин и хематокрит	--	--	С неизвестна честота
	Левкопения	--	Много редки	--
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--
	Хипергликемия	--	Много редки	--
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--
	Хипокалиемия	Чести	--	--
	Хипонатриемия	Нечести	--	--
Психични нарушения	Депресия	--	Нечести	--
	Тревожност	Редки	--	--
	Инсомния/нарушения на съня	--	Нечести	--
	Промени в настроението	--	Нечести	--
	Обърканост	--	Редки	--
Нарушения на нервната система	Нарушена координация	Нечести	--	--
	Замаяност	Нечести	Чести	--
	Постурална замаяност	Нечести	--	--
	Дисгеузия	--	Нечести	--
	Екстрапирамиден синдром	--	С неизвестна честота	--
	Главоболие	Чести	Чести	--
	Хипертония	--	Много редки	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--
	Периферна невропатия, невропатия	--	Много редки	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--
	Синкоп	--	Нечести	--
	Тремор	--	Нечести	--
	Хипоестезия	--	Нечести	--

Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Редки	Нечести	--
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Редки	Нечести	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести	Чести	--
	Синкоп	Редки	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	--	Чести	--
	Хипотония	Редки	Нечести	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести
	Диспнея	--	Нечести	--
	Фаринголарингеална болка	Нечести	--	--
	Ринит	--	Нечести	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--
	Запек	Нечести	--	--
	Диария	Нечести	Нечести	--
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--
	Диспепсия	--	Нечести	--
	Гастрит	--	Много редки	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--
	Гадене	Нечести	Чести	--
	Панкреатит	--	Много редки	--
	Повръщане	--	Нечести	--
Хепатобилиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални показатели, включително повишаване на билирубина в кръвта	--	Много редки*	С неизвестна честота
	Хепатит	--	Много редки	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	--	Нечести	--
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота
	Булозен дерматит	--	--	С неизвестна честота
	Еритем	Нечести	--	--
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--
	Екзантем	Редки	Нечести	--
	Хиперхидроза	Редки	Нечести	--
	Реакции на фоточувствителност	--	Нечести	--
	Пруритус	Редки	Нечести	С неизвестна честота
	Пурпура	--	Нечести	--
	Обрив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
	Промяна в цвета на кожата	--	Нечести	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--
	Ексфолиативен дерматит	--	Много редки	--
	Синдром на Stevens-Johnson	--	Много редки	--
	Едем на Quincke	--	Много редки	--
Токсична епидермална некролиза	--	С неизвестна честота		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести	Нечести	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--
	Мускулни спазми	Редки	Нечести	--
	Миалгия	--	Нечести	С неизвестна честота
	Оток на глезените	--	Чести	--
	Усещане за тежест	Редки	--	--
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта	--	--	С неизвестна честота
	Микционни нарушения	--	Нечести	--
	Никтурия	--	Нечести	--
	Полакиурия	Редки	Нечести	--
	Полиурия	Редки	--	--
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	--	Нечести	--
	Еректилна дисфункция	Редки	--	--
	Гинекомастия	--	Нечести	--

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Нечести	--
	Дискомфорт, общо неразположение	--	Нечести	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести
	Оток на лицето	Чести	--	--
	Зачервяване на лицето, топли вълни	Чести	--	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	--	Нечести	--
	Оток	Чести	Чести	--
	Периферни отоци	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--
	Застоен оток	Чести	--	--
Изследвания	Повишен калий в кръвта	--	--	С неизвестна честота
	Повишаване на теллото	--	Нечести	--
	Понижаване на теллото	--	Нечести	--

* Най-често свързано с холестаза

Допълнителна информация за комбинирания продукт

Периферна едема – познат ефект на амлодипин – като цяло се наблюдава в по-ниска степен на поява при пациентите получавали комбинация амлодипин/валсартан, отколкото при тези, получавали само амлодипин. В хода на двойно-слепи контролирани клинични проучвания, появата на периферна едема според дозата е както следва:

% пациенти с периферна едема		Валсартан (mg)				
		0	40	80	160	320
Амлодипин (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	няма	няма	9,0	9,5

Средният процент на поява на периферна едема, еднакво измерен за всички дози, е 5,1% при комбинацията амлодипин/валсартан.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки (амлодипин или валсартан), могат да бъдат потенциални нежелани реакции също и при приложението на Exforge, дори и да не са наблюдавани в клинични проучвания с този продукт или по време на постмаркетинговия опит.

Амлодипин

Чести

Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, отоци на глезените.

Нечести

Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия, тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, зрителни нарушения (включително диплопия), шум в ушите, хипотония, диспнея, ринит, повръщане, диспепсия, алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, миалгия, мускулни крампи, болка, микционни нарушения, увеличена честота на уриниране, импотентност, гинекомастия, гръдна болка, общо неразположение, повишаване на теллото, намаляване на теллото..

Редки

Обърканост.

Много редки

Левкоцитопения, тромбоцитопения, алергични реакции, хипергликемия, хипертония, периферна невропатия, миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене), васкулит, панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците, хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*, ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност.

С неизвестна честота

Токсична епидермална некролиза

*най-често свързано с холестаза

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Валсартан

С неизвестна честота

Понижение на хемоглобина, понижение на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения, повишаване на серумния калий, повишаване на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин, бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин, ангиоедем, миалгия, васкулит, свръхчувствителност, включително серумна болест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Exforge. Главният симптом на предозирането с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония достигаща до шок с фатален изход.

Лечение

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при зрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Клинично значимата хипотония поради предозиране на Exforge изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Валсартан и амлодипин не се очистват при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства повлияващи ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни антагонисти, комбинации; ангиотензин II рецепторни антагонисти и калциеви антагонисти, АТС код: C09DB01

Exforge е комбинация от две антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, а валсартан към класа на ангиотензин II антагонистите. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като намалява артериалното налягане в по-голяма степен отколкото всеки от компонентите по отделно.

Амлодипин/Валсартан

Комбинацията на амлодипин и валсартан предизвиква дозозависимо адитивно понижение на артериалното налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията се задържа в продължение на 24 часа.

Плацебо-контролирани изпитвания

Над 1 400 пациенти с хипертония са приемали Exforge веднъж дневно в две плацебо контролирани проучвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолично налягане в седнало положение ≥ 95 и < 110 mmHg). Не са включени пациентите с висок сърдечно съдов риск – сърдечна недостатъчност, захарен диабет тип 1 и недобре контролиран диабет тип 2, анамнеза за миокарден инфаркт или инсулт в последната 1 година.

Активно-контролирани изпитвания при пациенти, не повлияли се от проведена монотерапия

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване, показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолично налягане в седнало положение < 90 mmHg в края на проучването) при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно с валсартан 160 mg, при 75% от пациентите лекувани с амлодипин/валсартан 10 mg/160 mg и при 62% от пациентите лекувани с амлодипин/валсартан 5 mg/160 mg, в сравнение с 53% от пациентите, които остават на валсартан 160 mg. Добавянето на амлодипин 10 mg и 5 mg води до допълнително понижаване на систолното/диастоличното кръвно налягане с 6,0/4,8 mmHg и съответно 3,9/2,9 mmHg, в сравнение с пациентите, които остават само на терапия с валсартан 160 mg.

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолично налягане в седнало положение <90 mmHg в края на проучването) при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно с амлодипин 10 mg, при 78% от пациентите лекувани с амлодипин/валсартан 10 mg/160 mg, в сравнение с 67% от пациентите оставащи на терапия с амлодипин 10 mg. Добавянето на валсартан 160 mg води до допълнително понижаване на систолното/диастоличното налягане с 2,9/2,1 mmHg в сравнение с пациентите, които остават на терапия само с амлодипин 10 mg.

Exforge е изпитван и в активно-контролирано проучване при 130 пациенти с хипертония със средно диастолично налягане в седнало положение ≥ 110 mmHg и <120 mmHg. В това проучване (изходно артериално налягане 171/113 mmHg) лечението с Exforge 5 mg/160 mg, титриран до 10 mg/160 mg, понижава артериалното налягане в седнало положение с 36/29 mmHg сравнено с 32/28 mmHg при лечение с лизиноприл/хидрохлоротиазид 10 mg/12,5 mg, титриран до 20 mg/12,5 mg.

В две дългосрочни проучвания за проследяване ефектът на Exforge се запазва за период над една година. Внезапното преустановяване на лечението с Exforge не се свързва с бързо покачване на артериалното налягане.

Възрастта, полът, расата или индексът на телесна маса (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) не повлияват отговора спрямо Exforge.

Exforge не е проучван при популации от пациенти с други заболявания различни от хипертония. Валсартан е проучван при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда и такива със сърдечна недостатъчност. Амлодипин е проучван при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски документирано заболяване на коронарните съдове.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Exforge инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в напреднала възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dP/dt или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Употреба при пациенти с хипертония

Рандомизирано двойносляпо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $P < 0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT_1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират не блокирания AT_2 рецептор, което изглежда противодейства на ефекта на AT_1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT_1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT_1 рецептора, отколкото към AT_2 рецептора.

Валсартан не инхибира АСЕ, известен и като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и понижава брадикинина. Тъй като няма ефект върху АСЕ и не се потенцират ефектите на брадикинин и субстанция P, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да се свързват с кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с АСЕ инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо ($P < 0,05$) по-малка при пациентите лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с АСЕ инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица получаващи валсартан и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, сравнено с 68,5% от лицата лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с рибанд хипертония или с други нежелани клинични реакции.

Други: двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и АРБ.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и АРБ.

АСЕ инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или АРБ при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин и валсартан имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/Валсартан

След перорално приложение на Exforge, пикови плазмени концентрации на валсартан и амлодипин се достигат за съответно 3 и 6-8 часа. Степента и размерът на абсорбция на Exforge са еквивалентни на бионаличността на валсартан и амлодипин, приложени като отделни таблетки.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обема на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация: Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определено чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редуция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редуция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Биотрансформация: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидрокси метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране: Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 l/ч, а бъбречния клирънс е 0,62 l/ч (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Специални популации

Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни за пациентите на възраст под 18 години.

Пациенти в напреднала възраст (възраст над 65 години)

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в напреднала възраст. Има тенденция при пациентите в напреднала възраст клирънс на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено тежко изразено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групираны по възраст, пол и тегло). Приложението при пациенти с чернодробно заболяване трябва да се осъществява с повишено внимание (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани в проучвания при животни имащи вероятна клинична значимост са както следва:

Хистопатологични данни за възпаление са наблюдавани в жлезистия стомах при мъжки плъхове при експозиция от около 1,9 (валсартан) и 2,6 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. При по-високи експозиции има улцерации и ерозии по стомашната лигавица както при женските, така и при мъжките плъхове. Подобни промени се наблюдават и при групата приемаща само валсартан (експозиция 8,5-11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

При експозиция 8-13 (валсартан) и 7-8 (амлодипин) пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин се установяват увеличена честота и тежест на бъбречната тубулна базофилия/ хиалинизация, дилатация и отливки, също и интерстициално лимфоцитно възпаление и хипертрофия на артериоларната медия. Сходни промени се установяват в групата приемаща само валсартан (експозиция 8,5-11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

В проучване за ембрио-фетално развитие при плъхове се наблюдават увеличена честота на дилатирани уретери, малформации на стернума и неосифицирани фаланги на предни лапи при експозиция от около 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатирани уретери се наблюдават и в групата само с валсартан (експозиция 12 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан). В това проучване има само слабо изразени белези на майчина токсичност (умерена редукция на телесното тегло). Нивото, при което не се наблюдават ефекти по отношение на развитието е 3-(валсартан) и 4-(амлодипин) пъти над клиничната експозиция (на базата на AUC).

За отделните съставки няма доказателства за мутагенност, кластогенен ефект и канцерогенност.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Канцерогенеза, мутагенеза

Няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишение на уреята и креатинина в кръвта.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юктагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юктагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката

Целулоза, микрокристална
Кросповидон Тип А
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 4000
Талк

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката

Целулоза, микрокристална
Кросповидон Тип А
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 4000
Талк

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката

Целулоза, микрокристална
Кросповидон Тип А
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Жлезен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Макрогол 4000

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 280 (4x70 или 20x14) филмирани таблетки.

PVC/PVDC перфороран еднодозов блистер. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 56, 98 или 280 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки

EU/1/06/370/001
EU/1/06/370/002
EU/1/06/370/003
EU/1/06/370/004
EU/1/06/370/005
EU/1/06/370/006
EU/1/06/370/007
EU/1/06/370/008
EU/1/06/370/025
EU/1/06/370/026
EU/1/06/370/027
EU/1/06/370/034
EU/1/06/370/037

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки

EU/1/06/370/009
EU/1/06/370/010
EU/1/06/370/011
EU/1/06/370/012
EU/1/06/370/013
EU/1/06/370/014
EU/1/06/370/015
EU/1/06/370/016
EU/1/06/370/028
EU/1/06/370/029
EU/1/06/370/030
EU/1/06/370/035
EU/1/06/370/038

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки

EU/1/06/370/017
EU/1/06/370/018
EU/1/06/370/019
EU/1/06/370/020
EU/1/06/370/021
EU/1/06/370/022
EU/1/06/370/023
EU/1/06/370/024
EU/1/06/370/031
EU/1/06/370/032
EU/1/06/370/033
EU/1/06/370/036
EU/1/06/370/039

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 януари 2007 г.

Дата на последно подновяване: 22 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Условия за РУ	Срок
ПРУ трябва да гарантира, че производствените процеси на лекарствените вещества, използвани за техните лекарствени продукти, се преглеждат за потенциален риск от образуване на N-нитрозамини и се променят, колкото се може повече, за да се намали до минимум замърсяването с нитрозамини.	В рамките на 2 години след решението на Комисията
За всички N-нитрозамини притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира наличието на стратегия за контрол на партидите на лекарствените вещества, използвани за техните лекарствени продукти.	По време на решението на Комисията

За N-нитрозодиметиламин (NDMA) и N нитрозодиетиламин (NDEA) ПРУ трябва да въведе следните спецификации за лекарственото вещество:

1) Границите за NDMA и NDEA, посочени по-долу, трябва да се прилагат за преходен период от 2 години:

Лекарствено вещество*	Макс. дневна доза (mg)	NDEA Граница в ng/ден	NDEA Граница в ppm при API	NDMA Граница в ng/ден	NDMA Граница в ppm при API
Valsartan (валсартан)	320	26,5	0,082	96,0	0,300
Losartan (лосартан)	150	26,5	0,177	96,0	0,640
Olmesartan (олмесартан)	40	26,5	0,663	96,0	2,400
Irbesartan (ирбесартан)	300	26,5	0,088	96,0	0,320
Candesartan (кандесартан)	32	26,5	0,820	96,0	3,000

* Тези ограничения не са приложими за партиди, при които едновременно са идентифицирани повече от един от горепосочените.

N-нитрозамини; тези партиди трябва да бъдат изхвърлени.

2) След преходния период от 2 години трябва да се въведе ограничение за NDMA и NDEA от максимум 0,03 ppm.

По време на решението на Комисията

В рамките на 2 години след решението на Комисията

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 80 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
280 филмирани таблетки
56x1 филмирани таблеку (единични дози)
98x1 филмирани таблеку (единични дози)
280x1 филмирани таблеку (единични дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/001	7 филмирани таблетки
EU/1/06/370/002	14 филмирани таблетки
EU/1/06/370/003	28 филмирани таблетки
EU/1/06/370/004	30 филмирани таблетки
EU/1/06/370/005	56 филмирани таблетки
EU/1/06/370/006	90 филмирани таблетки
EU/1/06/370/007	98 филмирани таблетки
EU/1/06/370/008	280 филмирани таблетки
EU/1/06/370/025	56x1 филмирана таблетка (единични дози)
EU/1/06/370/026	98x1 филмирана таблетка (единични дози)
EU/1/06/370/027	280x1 филмирана таблетка (единични дози)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 5 mg/80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ СИНЯ КУТИЯ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 80 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

70 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

14 филмирани таблетки. Част от груповая опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/034 280 филмирани таблетки (4x70)
EU/1/06/370/037 280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 5 mg/80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (СЪС СИНЯ КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 80 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70) филмирани таблетки

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/034 280 филмирани таблетки (4x70)
EU/1/06/370/037 280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 5 mg/80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
280 филмирани таблетки
56x1 филмирани таблеку (единични дози)
98x1 филмирани таблеку (единични дози)
280x1 филмирани таблеку (единични дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/009	7 филмирани таблетки
EU/1/06/370/010	14 филмирани таблетки
EU/1/06/370/011	28 филмирани таблетки
EU/1/06/370/012	30 филмирани таблетки
EU/1/06/370/013	56 филмирани таблетки
EU/1/06/370/014	90 филмирани таблетки
EU/1/06/370/015	98 филмирани таблетки
EU/1/06/370/016	280 филмирани таблетки
EU/1/06/370/028	56x1 филмирана таблетка (единични дози)
EU/1/06/370/029	98x1 филмирана таблетка (единични дози)
EU/1/06/370/030	280x1 филмирана таблетка (единични дози)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 5 mg/160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ СИНЯ КУТИЯ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

70x1 филмирани таблетки. Част от групово опаковане. Да не се продава отделно.

14 филмирани таблетки. Част от групово опаковане. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/035 280 филмирани таблетки (4x70)
EU/1/06/370/038 280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 5 mg/160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (СЪС СИНЯ КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70) филмирани таблетки.
Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/035 280 филмирани таблетки (4x70)
EU/1/06/370/038 280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 5 mg/160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
280 филмирани таблетки
56x1 филмирани таблети (единични дози)
98x1 филмирани таблети (единични дози)
280x1 филмирани таблети (единични дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/017	7 филмирани таблетки
EU/1/06/370/018	14 филмирани таблетки
EU/1/06/370/019	28 филмирани таблетки
EU/1/06/370/020	30 филмирани таблетки
EU/1/06/370/021	56 филмирани таблетки
EU/1/06/370/022	90 филмирани таблетки
EU/1/06/370/023	98 филмирани таблетки
EU/1/06/370/024	280 филмирани таблетки
EU/1/06/370/031	56x1 филмирана таблетка (единични дози)
EU/1/06/370/032	98x1 филмирана таблетка (единични дози)
EU/1/06/370/033	280x1 филмирана таблетка (единични дози)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 10 mg/160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ СИНЯ КУТИЯ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

70x1 филмирани таблетки. Част от групово опаковане. Да не се продава отделно.

14 филмирани таблетки. Част от групово опаковане. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/036 280 филмирани таблетки (4x70)
EU/1/06/370/039 280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 10 mg/160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (СЪС СИНЯ КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат) и 160 mg валсартан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70) филмирани таблетки

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/370/036 280 филмирани таблетки (4x70)
EU/1/06/370/039 280 филмирани таблетки (20x14)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exforge 10 mg/160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки
Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки
Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки
амлодипин/валсартан (amlodipine/valsartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Exforge и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exforge
3. Как да приемате Exforge
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Exforge
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Exforge и за какво се използва

Exforge таблетки съдържат две вещества, наречени амлодипин и валсартан. И двете вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към групата вещества, наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция през калциевите канали в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към групата вещества, наречени “ангиотензин-II рецепторни антагонисти”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.

Това означава, че и двете вещества спомагат за спиране на свиването на кръвоносните съдове. В резултат на това кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Exforge се използва за лечение на повишено кръвно налягане при възрастни, чието кръвно налягане не се контролира достатъчно добре със самостоятелен прием на амлодипин или валсартан.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exforge

Не приемайте Exforge

- ако сте алергични към амлодипин или други калциеви антагонисти. Това може да включва сърбеж, зачервяване на кожата или затруднено дишане.
- ако сте алергични към валсартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако смятате, че сте алергични, говорете с Вашия лекар преди да приемете Exforge.
- ако имате тежки чернодробни проблеми или проблеми с жлъчката, като билиарна цироза или холестаза.
- ако сте бременна след 3-ия месец (по-добре да избягвате употребата на Exforge при ранна бременност, вижте раздел „Бременност“).
- ако имате много ниско кръвно налягане (хипотония).
- ако имате стеснение на аортната клапа (аортна стеноза) или кардиогенен шок (състояние при което сърцето не е в състояние да достави достатъчно кръв на тялото).
- ако имате сърдечна недостатъчност след инфаркт.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, не приемайте Exforge и съобщете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Exforge:

- ако сте били болни (повръщане или диария).
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми.
- ако сте претърпели бъбречна трансплантация или Ви е било казано, че имате стеснение на бъбречните артерии.
- ако имате заболяване, засягащо надбъбречната жлеза, наречено “първичен хипералдостеронизъм”.
- ако сте имали сърдечна недостатъчност или инфаркт. Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар за началната доза. Възможно е също така Вашият лекар да изследва бъбречната Ви функция.
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”).
- ако сте имали оток, особено в областта на лицето или гърлото, докато сте приемали други лекарства (включително инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим). Ако получите такива симптоми, спрете приема на Exforge и се свържете веднага с Вашия лекар. Не трябва никога повече да приемате Exforge.
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Exforge”.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас, съобщете на Вашия лекар преди да приемете Exforge.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Exforge при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и Exforge

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това се отнася особено за лекарствата, изброени по-долу:

- ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Exforge” и “Предупреждения и предпазни мерки”);
- диуретици (вид лекарства наречени още “отводняващи таблетки”, които повишават количеството на произведената урина);
- литий (лекарство, използвано за лечение на някои видове депресия);
- калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други вещества, които могат да повишат стойностите на калий;
- някои видове болкоуспокояващи, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори). Вашият лекар може да поиска да провери бъбречната Ви функция;
- антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- жълт кантарион;
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества, наречени “вазодилатори”;
- лекарства, използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (като рифампицин, еритромицин, кларитромицин, талитромицин);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантат (циклоспорин).

Exforge с храна и напитки

Хората, които приемат Exforge, не трябва да консумират грейпфрут или да пият сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Exforge.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Exforge преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Exforge. Exforge не се препоръчва при ранна бременност (първите 3 месеца) и не трябва да се приема при бременност след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Доказано е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества. Лечението с Exforge не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Това може да повлияе способността Ви за добра концентрация. Следователно, ако не сте сигурни как ще ви повлияе това лекарство, не шофирайте и не работете с машини, както и не извършвайте други дейности, изискващи концентрация.

3. Как да приемате Exforge

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Exforge е една таблетка дневно.

- За предпочитане е да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.
- Приемете таблетката през устата с чаша вода.
- Може да приемате Exforge със или без храна. Не приемайте Exforge заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Не надвишавайте предписаната доза.

Exforge и пациенти в старческа възраст (65 години и повече)

Необходимо е внимание при повишение на дозата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Exforge

Ако сте приели прекалено много таблетки Exforge, или ако някой друг е приел Вашите таблетки, консултирайте се с лекар незабавно.

Ако сте пропуснали да приемете Exforge

Ако сте пропуснали да приемете това лекарство, приемете го веднага, когато се сетите. След това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако обаче почти е приближило времето за следващата доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Exforge

Спирането на лечението с Exforge може да доведе до влошаване на Вашето заболяване. Не спирайте да приемате Вашето лекарство, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да изискват незабавна медицинска помощ:

Малко на брой пациенти са изпитали следните сериозни нежелани реакции (*могат да засегнат до 1 на 1 000 човека*). **Ако настъпи някоя от следните нежелани лекарствени реакции, информирайте Вашия лекар незабавно:**

Алергична реакция със симптоми като обрив, сърбеж, подуване на лицето или устните и езика, затруднено дишане, ниско кръвно налягане (усещане за прималяване и световъртеж).

Други възможни нежелани реакции на Exforge:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека): Грип; запушен нос, зачервено гърло и дискомфорт при преглъщане; главоболие; подуване на ръцете, дланите, краката, глезените или стъпалата; уморяемост; астения (слабост); зачервяване и усещане за затопляне на лицето и/или врата.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека): Замаяност; гадене и болка в корема; сухота в устата; сънливост, тръпнене или мравучкане по дланите или ходилата; световъртеж; ускорена сърдечна дейност, включително сърцебиене; замаяност при изправено положение; кашлица; диария; запек; кожен обрив, зачервяване на кожата; подуване на ставите, болки в гърба; болка в ставите.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека): Усещане за безпокойство; шум в ушите (тинитус); прималяване; отделяне на повече урина от нормалното или усещане на повече позиви за уриниране; невъзможност за поддържане на ерекцията; усещане за тежест; понижено кръвно налягане със симптоми като замаяност, световъртеж; повишено изпотяване; кожни обриви по цялото тяло; сърбеж; мускулни спазми.

Ако някоя от тези нежелани реакции стане сериозна, моля уведомете Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщавани при самостоятелно приложение на амлодипин или валсартан, които не се наблюдават при Exforge или се наблюдават с по-висока честота, отколкото при Exforge:

Амлодипин

Консултирайте се с Вашия лекар незабавно, ако имате някои от следващите много редки, но сериозни нежелани реакции след употребата на това лекарство:

- Внезапно хриптене, болка в гърдите, задух или затруднено дишане.
- Подуване на клепачите, лицето или устните.
- Подуване на езика и гърлото, което много затруднява дишането.
- Тежки кожни реакции, включително силен кожен обрив, уртикария, зачервяване на кожата на цялото тяло, силен сърбеж, мехури, лющене и подуване на кожата, възпаление на лигавиците (синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза) или други алергични реакции.
- Инфаркт, нарушен сърдечен ритъм.
- Възпален панкреас, който може да причини силна коремна болка и болка в гърба, придружени от тежко неразположение.

Съобщавани са следните нежелани реакции. Ако някои от тях Ви причиняват проблеми или продължават повече от една седмица, трябва да се свържете с Вашия лекар.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека): Замайност, сънливост; сърцебиене; зачервяване на лицето, подуване на глезените (оток); коремна болка, гадене.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека): Промени в настроението, тревожност, депресия, безсъние, тремор, промени във вкуса, прималяване, загуба на усещане за болка; зрителни нарушения, увреждане на зрението, звън в ушите; ниско кръвно налягане; кихане/хрема, причинени от възпаление на лигавицата на носа (ринит); нарушено храносмилане, повръщане; косопад, усилено потене, кожен сърбеж, промяна в цвета на кожата; нарушено уриниране, чести позиви за уриниране през нощта, увеличена честота на уриниране; невъзможност за получаване на ерекция; дискомфорт или нарастване на гърдите при мъжете, болка, общо неразположение, мускулна болка, мускулни крампи; увеличаване или намаляване на телесното тегло.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека): Обърканост.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 човека): Намален брой бели кръвни клетки, намален брой тромбоцити в кръвта, който може да доведе до необичайна поява на синини или лесно кървене (увреждане на червените кръвни клетки); повишена кръвна захар (хипергликемия); подуване на венците, подуване на корема (гастрит); нарушена чернодробна функция, възпаление на черния дроб (хепатит), пожълтяване на кожата (жълтеница), повишение на чернодробните ензими, което може да повлияе някои лабораторни изследвания; повишено напрежение в мускулите; възпаление на кръвоносните съдове, често съпроводено с кожен обрив, чувствителност към светлина; нарушения, включващи скованост, треперене и/или двигателни нарушения.

Валсартан

С неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка на честотата):

Понижаване на броя на червените кръвни клетки, температура, възпалено гърло или образуване на язви в устата в резултат на инфекции; спонтанно кървене или получаване на синини; високи нива на калия в кръвта; отклонения в показателите при изследвания за чернодробната функция; намалена или силно намалена бъбречна функция; подуване предимно в областта на лицето и гърлото; мускулни болки; обрив, виолетово-червени петна; температура; сърбеж; алергични реакции; образуване на мехури по кожата (признак на заболяване, наречено булозен дерматит).

Ако имате някоя от тези нежелани реакции, моля информирайте Вашия лекар веднага.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Exforge

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Exforge, които са повредени или имат белези на подправяне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Exforge

Exforge 5 mg/80 mg филмирани таблетки

Активните вещества на Exforge са амлодипин (като амлодипин безилат) и валсартан. Всяка таблетка съдържа 5 mg амлодипин и 80 mg валсартан.

Другите съставки са микрокристална целулоза; кросповидон тип А; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк, титанов диоксид (E171); жълт железен оксид (E172).

Exforge 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Активните вещества на Exforge са амлодипин (като амлодипин безилат) и валсартан. Всяка таблетка съдържа 5 mg амлодипин и 160 mg валсартан.

Другите съставки са микрокристална целулоза; кросповидон тип А; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк, титанов диоксид (E171); жълт железен оксид (E172).

Exforge 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Активните вещества на Exforge са амлодипин (като амлодипин безилат) и валсартан. Всяка таблетка съдържа 10 mg амлодипин и 160 mg валсартан.

Другите съставки са микрокристална целулоза; кросповидон тип А; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк, титанов диоксид (E171); жълт железен оксид (E172); червен железен оксид (E172).

Как изглежда Exforge и какво съдържа опаковката

Exforge 5 mg/80 mg са тъмножълти, кръгли таблетки с надпис “NVR” от едната страна и “NV” от другата.

Exforge 5 mg/160 mg са тъмножълти, овални таблетки, с надпис “NVR” от едната страна и “ECE” от другата.

Exforge 10 mg/160 mg са светложълти, овални таблетки, с надпис “NVR” от едната страна и “UIC” от другата.

Exforge е наличен в опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 и 280 таблетки и в съставни опаковки, включващи 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки. Всички опаковки се предлагат със стандартни блистери; опаковките, съдържащи 56, 98 и 280 таблетки се предлагат също така и с перфорирани едnodозови блистери.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>