1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

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

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 25 mg hydrochloorthiazide.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 25 mg hydrochloorthiazide.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

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

Witte, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VCL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

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

Lichtgele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VDL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VEL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Bruingele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VHL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 15 mm (lengte) x 5,9 mm (breedte).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Bruingele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VFL” op de andere zijde. Grootte: ongeveer 19 mm (lengte) x 7,5 mm (breedte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Exforge HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Exforge HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Exforge HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Exforge HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties
Gestoorde nierfunctie
Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Exforge HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
Door de valsartancomponent is Exforge HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Exforge HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) met leverinsufficiëntie op Exforge HCT, moet de laagst beschikbare dosis van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Hartfalen en coronairlijden
Er is beperkte ervaring met het gebruik van Exforge HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Ouderen (65 jaar of ouder)
Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende oudere hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) op Exforge HCT, moet de laagst beschikbare dosis van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Exforge HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Exforge HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsuffiëntie (GFR <30 ml/min/1,73 m^2), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Het gelijktijdig gebruik van Exforge HCT met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. obstructieve hypertrofische cardiomyopathie en ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Exforge HCT. Exforge HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

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

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide
In het gecontroleerde onderzoek van Exforge HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan
Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide
De behandeling met Exforge HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt loosing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Exforge HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Exforge HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Exforge HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Exforge HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Exforge HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR ≥30 ml/min/1,73 m^2).

Nierarteriestenose

Exforge HCT moet met voorzichtigheid worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier omdat ureum in het bloed en serum creatinine kunnen toenemen bij deze patiënten.

Niertransplantatie

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

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden. De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er zijn geen dosisaanbevelingen vastgesteld. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Exforge HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, die obstructie van de luchtweg en/of zwelling van het gelaat, de lippen, farynx en/of tong veroorzaakt, werd gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld. Sommige van deze patiënten vertoonden voorafgaand angio-oedeem bij gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief ACE-remmers. Exforge HCT moet daarom onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die angio-oedeem ontwikkelen en mag niet opnieuw worden toegediend.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder valsartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II- receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van valsartan worden gestaakt en

moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Hartfalen en coronairlijden/post-myocardinfarct

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met ACE-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan. De evaluatie van patiënten met hartfalen of post-myocardinfarct moet altijd een bepaling van de nierfunctie omvatten.

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

Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire events en sterfte.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de mitralisklep of significante niet ernstige stenose van de aorta.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Exforge HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Exforge HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Exforge HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Exforge HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijschildklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Exforge HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Exforge HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en ARB's dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van hydrochloorthiazide zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die hydrochloorthiazide innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van hydrochloorthiazide bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder "acute respiratory distress"-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Exforge HCT te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Exforge HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Exforge HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Exforge HCT afzonderlijke component	**Bekende interacties met de volgende stoffen**	**Effect van de interactie met andere geneesmiddelen**
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten inclusief valsartan, of thiaziden. Omdat de renale klaring van lithium vermindert door thiaziden, kan het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk verder worden verhoogd met Exforge HCT. Daarom is nauwlettende controle van de lithiumspiegel in het serum aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik.
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasmaspiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grape-fruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Exforge HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	*CYP3A4 remmers* (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	CYP3A4 inductoren (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, *Hypericum perforatum* [sint-janskruid])	Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).
	Simvastatine	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.
	Dantroleen(infuus)	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
	Tacrolimus	Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en dosisaanpassing van tacrolimus, indien aan de orde.
Valsartan en HCT	*Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's*	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Exforge HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratie van de patiënt.
Valsartan	*Uptaketransport-remmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)*	De resultaten van een *in-vitro*studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	*Alcohol, barbituraten of narcotica*	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	Amantadine	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.

Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn.
– *Metformine*	Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.
Bètablokkers en diazoxide	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
Ciclosporine	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
Cytotoxica	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
Digitalisglycosiden	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
Contrastmiddelen op basis van jodium	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.
Ionenwisselaarharsen	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.
Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
Methyldopa	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
Andere antihypertensiva	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.

Vitamine D en calciumzouten	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Dubbele blokkade van het RAAS met ARB's, ACE-remmers of aliskiren
De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine
De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan
Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide
De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide
Er is geen ervaring met het gebruik van Exforge HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Exforge HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Exforge HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Exforge HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Exforge HCT.

Valsartan
Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m^2 (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine
Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Patiënten die Exforge HCT innemen en die een voertuig besturen of een machine bedienen, dienen er rekening mee te houden dat duizeligheid en vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

Amlodipine kan geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die Exforge HCT gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Exforge HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Exforge HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Exforge HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden zelden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Exforge HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Exforge HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisch effect van hydrochloorthiazide.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Exforge HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**			
		Exforge HCT	**Amlodipine**	**Valsartan**	**HCT**
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)	--	--	--	Niet bekend
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergfalen	--	--	--	Zeer zelden
	Hemoglobine en hematocriet verlaagd	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeer zelden
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend

Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	Soms	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	
	Verwardheid	--	Zelden		--
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapyramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--
	Hypo-esthesie	--	Soms	--	--
Oogaandoening-en	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusverslechtering	--	Soms	--	--
	Visusstoornis	Soms	Soms	--	Zelden

	Choroïdale effusie	--	--	--	Niet bekend
Evenwichtsor-gaan-en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoening-en	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat-aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	“Acute respiratory distress”-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	--	--	--	Zeer zelden
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmstel-selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak
	Intestinaal angio- oedeem	--	--	Zeer zelden	--

Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietest afwijkend, waaronder verhoging van bilirubine in het bloed	--	Zeer zelden**	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Bulleuze dermatitis	--	--	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	Niet bekend	--	Zeer zelden
	Afschilferende dermatitis	--	Zeer zelden	--	--
	stevens-johnson-syndroom	--	Zeer zelden	--	--
	Quincke-oedeem	--	Zeer zelden	--	--
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
	Enkelzwelling	--	Vaak	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Creatinine in het bloed verhoogd	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--

	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend
Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Kalium in het bloed verlaagd	Soms	--	--	--
	Kalium in het bloed verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit
** Meestal samenhangend met cholestase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide
Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Exforge HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine
Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond.
Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan
Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide
Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren.
Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, angiotensine-II-antagonisten, andere combinaties, ATC-code: C09DX01.

Werkingsmechanisme

Exforge HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Exforge HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochoorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Exforge HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Exforge HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Exforge HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Exforge HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) (p<0,0001).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

Werkingsmechanisme
De component amlodipine van Exforge HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk.

Farmacodynamische effecten
Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

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

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

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefractie of van de proteïnurie.

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

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

Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vataandoeningen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Gebruik bij patiënten met hypertensie
Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam “Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandeling, met het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/dag, bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of huidig sigaretten roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) p=0,65. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% versus 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] p <0,001). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon: RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) p=0,20.

Valsartan

Werkingsmechanisme
Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT_1 receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

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

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

Werkingsmechanisme
De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na^+Cl^- symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl^- plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dientengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Niet-melanome huidkanker
Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van hydrochloorthiazide (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepast absoluut risico (AR) van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan hydrochloorthiazide: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Exforge HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Overige: dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] en VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een ARB onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en ARB's.

ACE-remmers en ARB's dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie (zie rubriek 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een ARB te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochoorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Exforge HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Exforge HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

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

Distributie
Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

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

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

Valsartan

Absorptie
Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van

de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

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

Eliminatie
De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{½\alpha}$ <1 u en $t_{½\beta}$ ongeveer 9 u). Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie
Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie
Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erytrocyten dan in plasma.

Biotransformatie
Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Eliminatie
Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)
Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Ouderen (65 jaar of ouder)
De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingssnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Exforge HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie
Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met verminderde leverfunctie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Exforge HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Exforge HCT), duidden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Exforge HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie
Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid
Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m^2). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese
Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m^2) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd bloedureumstikstof en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen zich ontwikkelen tot nefropathie met onder meer verhoogde waarden voor bloedureumstikstof en creatinine.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Kern van het tablet
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel
Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Talk

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

Kern van het tablet
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel
Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van het tablet
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel
Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van het tablet
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel
Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
IJzeroxide geel (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van het tablet
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel
Hypromellose, substitutie type 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talk
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:
Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

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

EU/1/09/569/001-012

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

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/09/569/049-060

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 30 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05.02.2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.