

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety
Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety
Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 80 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 160 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 160 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní, potahovaná tableta o průměru 9 mm. Na jedné straně je vyraženo „AV1“ a na druhé „M“.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety

Žlutá, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta o rozměrech přibližně 15,6 mm × 7,8 mm. Na jedné straně je vyraženo „AV2“ a na druhé „M“.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

Světle hnědá, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta o rozměrech přibližně 15,6 mm × 7,8 mm. Na jedné straně je vyraženo „AV3“ a na druhé „M“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Amlodipin/Valsartan Mylan je indikován k léčbě dospělých, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií buď amlodipinem nebo valsartanem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan je jedna tableta denně.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven samotným amlodipinem 5 mg nebo valsartanem 80 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven samotným amlodipinem 5 mg nebo valsartanem 160 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven samotným amlodipinem 10 mg nebo valsartanem 160 mg nebo přípravkem Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Před převedením na fixní kombinaci dávky se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami (tj. amlodipinem a valsartanem). Pokud je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o přímé změně z monoterapie na fixní dávkovou kombinaci.

Pacienti, kteří dostávají valsartan a amlodipin v samostatných tabletách/tobolkách, mohou být, pro jejich pohodlí, převedeni na Amlodipin/Valsartan Mylan obsahující stejné dávky jednotlivých složek.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici klinické údaje. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U středně závažných poruch funkce ledvin se doporučuje monitorovat hladiny draslíku a kreatininu.

Porucha funkce jater

Amlodipin/valsartan je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce jater nebo obstrukčním onemocněním žlučových cest je při podávání amlodipinu/valsartanu nutná zvýšená opatrnost (viz bod 4.4). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma u amlodipinu. Při změně terapie u vhodných pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) s poruchou funkce jater na amlodipin nebo amlodipin/valsartan má být podána nejnižší dostupná dávka amlodipinu v monoterapii nebo v kombinovaném přípravku.

Starší pacienti (65 let nebo více)

U starších pacientů je nutno zvyšovat dávku se zvýšenou opatrností. Při změně terapie u vhodných starších pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) na amlodipin nebo amlodipin/valsartan má být podána nejnižší dostupná dávka amlodipinu v monoterapii nebo v kombinovaném přípravku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amlodipinu/valsartanu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Amlodipin/Valsartan Mylan se doporučuje zapíjet vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Současné užívání přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce levokomorového odtoku (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

V placebem kontrolovaných studiích byla u 0,4 % pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených amlodipinem/valsartanem pozorována výrazná hypotenze. U pacientů s aktivací renin-angiotenzinového systému (např. u pacientů s deplecí tekutin nebo solí dostávajících vysoké dávky diuretik), kteří dostávají blokátory angiotenzinových receptorů, se může vyskytnout symptomatická hypotenze. Před podáváním amlodipinu/valsartanu se doporučuje úprava tohoto stavu nebo přísný lékařský dohled při zahájení léčby.

Jestliže se u pacienta užívajícího amlodipin/valsartan objeví hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Hyperkalemie

Souběžné podávání přípravků k suplementaci draslíku, draslík šetřících diuretik, solných náhražek, které obsahují draslík nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (heparin atd.), má být prováděno opatrně a mají být často monitorovány hladiny draslíku.

Stenóza renální arterie

Amlodipin/valsartan má být používán s opatrností při léčbě hypertenze u pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny, vzhledem k tomu, že u těchto pacientů může dojít k nárůstu hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním amlodipinu/valsartanu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí. Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nebo s obstrukcí žlučových cest, kteří užívají amlodipin/valsartan, musí být věnována zvláštní pozornost.

Maximální doporučená dávka valsartanu je u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy 80 mg.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) není nutná úprava dávky amlodipinu/valsartanu. U středně závažných poruch funkce ledvin se doporučuje monitorovat hladiny draslíku a kreatininu.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotenzinový systém je ovlivněn primární chorobou.

Angioedém

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivek, který způsobuje obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka. Někteří z těchto pacientů již prodělali angioedém s jinými léčivými přípravky, včetně ACE inhibitorů. Pokud se objeví angioedém, léčba amlodipinem/valsartanem má být okamžitě přerušena a přípravek nemá být znovu podáván.

Srdeční selhání/stav po infarktu myokardu

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Léčba ACE inhibitory a antagonisty angiotenzinových receptorů může být u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem. Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu má vždy zahrnovat posouzení funkce ledvin.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu incidence zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Stenóza aortální a mitrální chlopně

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s mitrální stenózou nebo signifikantní aortální stenózou, která není vysokého stupně, zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Amlodipin/valsartan nebyl studován u jiných pacientů než pacientů s hypertenzí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce společné pro kombinaci

S amlodipinem/valsartanem a jinými léčivými přípravky nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Při současném podávání je nutno vzít v úvahu

Ostatní antihypertenziva

Často podávaná antihypertenziva (např. alfablokátorů, diuretik) a jiné léčivé přípravky, které mohou mít hypotenzní nežádoucí účinky (např. tricyklická antidepresiva, alfablokátory pro léčbu benigní hyperplazie prostaty) mohou zvýšit antihypertenzní účinky této kombinace.

Interakce vázané na amlodipin

Současné užívání není doporučeno

Grapefruit nebo grapefruitová šťáva

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Klaritromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klaritromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván současně s klaritromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Induktory CYP3A4 (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná - *Hypericum perforatum*)

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

Při současném užívání takrolimu

s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorování hladin takrolimu v krvi a úpravu dávkování takrolimu v případě potřeby.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Při současném podávání je nutno vzít v úvahu

Ostatní

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

Interakce vázané na valsartan

Současné podávání není doporučeno

Lithium

Při současném podávání lithia a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II včetně valsartanu bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a jeho

toxické účinky. Při současném užívání se proto doporučuje pečlivé sledování hladiny lithia. Riziko toxicity se může dále zvětšovat, jestliže je amlodipin/valsartan podáván v kombinaci s diuretikem.

Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhražky, které obsahují draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Jestliže jsou předepisovány léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku v kombinaci s valsartanem, doporučuje se monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

Opatrnost vyžadována při současném podávání

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních COX-2 inhibitorů, acetylsalicylová kyselina (> 3 g/den), neselektivní NSAID

Při současném podávání antagonistů angiotenzinu II s NSAID může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Navíc může současné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí a zvýšení draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.

Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)

Výsledky z *in vitro* studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí ARB, inhibitorů ACE nebo aliskirenu

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Ostatní

Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena,

léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Novorozenci, jejichž matky užívaly antagonisy receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Proto se přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan nedoporučuje a je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly u amlodipinu/valsartanu provedeny.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti užívající amlodipin/valsartan mají při řízení nebo obsluze strojů myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

Amlodipin může mírně až středně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů trpících závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností může být schopnost reakce snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Bezpečnost amlodipinu/valsartanu byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích u 5 175 pacientů, z toho 2 613 dostávalo valsartan v kombinaci s amlodipinem. Následující nežádoucí účinky byly zjištěny nejčastěji, nebo jsou nejvýznamnější či závažné: nazofaryngitida, chřipka, přecitlivělost, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, edém, jamkovité edémy, edém obličeje, periferní edém, únava, zčervenání, astenie a návaly horka.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky byly seřazeny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infekce a infestace	Nasofaryngitida	Časté	--	--
	Chřipka	Časté	--	--
Poruchy krve a lymfatického systému	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--
	Neutropenie	--	--	Není známo
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--
	Hypokalemie	Časté	--	--
	Hyponatremie	Méně časté	--	--
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	Méně časté	--
	Úzkost	Vzácné	--	--
	Nespavost/poruchy spánku	--	Méně časté	--
	Změny nálady	--	Méně časté	--
	Zmatenost	--	Vzácné	--
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--
	Závratě	Méně časté	Časté	--
	Posturální závratě	Méně časté	--	--
	Dysgeusie	--	Méně časté	--
	Extrapyramidová porucha	--	Není známo	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--
	Periferní neuropatie, neuropatie	--	Velmi vzácné	--
	Somnolence	Méně časté	Časté	--
	Synkopa	--	Méně časté	--
	Třes	--	Méně časté	--
	Hypestezie	--	Méně časté	--
Poruchy oka	Poruchy vidění	Vzácné	Méně časté	--
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Vzácné	Méně časté	--
	Závrať	Méně časté	--	Méně časté

Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté	Časté	--
	Synkopa	Vzácné	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--
	Hypotenze	Vzácné	Méně časté	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Dyspnoe	--	Méně časté	--
	Bolesti v krku a hrtanu	Méně časté	--	--
	Rhinitida	--	Méně časté	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--
	Zácpa	Méně časté	--	--
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--
	Dyspepsie	--	Méně časté	--
	Gastritida	--	Velmi vzácné	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--
	Nauzea	Méně časté	Časté	--
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--
	Zvracení	--	Méně časté	--
	Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní test, včetně nárůstu bilirubinu v krvi	--	Velmi vzácné*
Hepatitida		--	Velmi vzácné	--
Intrahepatální cholestáza, žloutenka		--	Velmi vzácné	--

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo
	Bulózní dermatitida	--	--	Není známo
	Erytém	Méně časté	--	--
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--
	Exantém	Vzácné	Méně časté	--
	Hyperhidróza	Vzácné	Méně časté	--
	Fotosenzitivní reakce	--	Méně časté	--
	Pruritus	Vzácné	Méně časté	Není známo
	Purpura	--	Méně časté	--
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--
	Exfoliativní dermatitida	--	Velmi vzácné	--
	Stevens-Johnsonův syndrom	--	Velmi vzácné	--
	Quinckeho edém	--	Velmi vzácné	--
Toxická epidermální nekrolýza	--	Není známo	--	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Méně časté	Méně časté	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--
	Svalové křeče	Vzácné	Méně časté	--
	Myalgie	--	Méně časté	Není známo
	Otok kotníků	--	Časté	--
	Pocit tíže	Vzácné	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	--	--	Není známo
	Poruchy močení	--	Méně časté	--
	Nokturie	--	Méně časté	--
	Polakisurie	Vzácné	Méně časté	--
	Polyurie	Vzácné	--	--
Renální selhání a poškození	--	--	Není známo	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	--	Méně časté	--
	Poruchy erekce	Vzácné	--	--
	Gynekomastie	--	Méně časté	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	Méně časté	--
	Nepříjemné pocity, malátnost	--	Méně časté	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté
	Edém obličeje	Časté	--	--
	Zčervenání, návaly horka	Časté	--	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	--	Méně časté	--
	Edém	Časté	Časté	--
	Periferní edém	Časté	--	--

	Bolest	--	Méně časté	--
	Jamkovité edémy	Časté	--	--
Vyšetření	Zvýšení draslíku v krvi	--	--	Není známo
	Nárůst tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--

* nejčastěji odpovídající cholestáze

Další informace o kombinaci

Periferní edém, známý nežádoucí účinek amlodipinu, byl většinou pozorován s nižší incidencí u pacientů, kteří dostávali kombinaci amlodipin/valsartan, než u pacientů, kteří dostávali samotný amlodipin. V dvojité slepých, kontrolovaných klinických studiích byl výskyt periferního edému podle dávky následující:

% pacientů, u kterých se vyskytl periferní edém		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Průměrná incidence periferního edému při kombinaci amlodipin/valsartan rovnoměrně rozložená na všechny dávky byla 5,1 %.

Další informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky hlášené dříve na jednu ze složek (amlodipin nebo valsartan) mohou být také potenciálními nežádoucími účinky u amlodipinu/valsartanu, i když nebyly v klinických studiích nebo po uvedení na trh s tímto přípravkem pozorovány.

Amlodipin

<i>Časté</i>	Somnolence, závrať, palpitace, bolest břicha, nauzea, edém kotníků.
<i>Méně časté</i>	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese, třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, porucha zraku (včetně diplopie), tinitus, hypotenze, dyspnoe, rinitida, zvracení, dyspepsie, alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgie, svalové křeče, bolest, poruchy močení, zvýšená četnost močení, impotence, gynekomastie, bolest na hrudi, malátnost, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti.
<i>Vzácné</i>	Zmatenost.
<i>Velmi vzácné</i>	Leukocytopenie, trombocytopenie, alergické reakce, hyperglykemie, hypertonie, periferní neuropatie, infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace), vaskulitida, pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní, hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*, angioedém, erythema multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosensitivita.

* nejčastěji odpovídající cholestáze

Byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidových syndromů.

Valsartan

<i>Není známo</i>	Snížení hemoglobinu, snížení hematokritu, neutropenie, trombocytopenie, zvýšení hladiny draslíku v séru, zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšení hladiny bilirubinu v séru, selhání ledvin a zhoršení jejich funkce, zvýšení hladiny kreatininu v séru, angioedém, myalgie, vaskulitida, hypersensitivita včetně sérové nemoci.
-------------------	---

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním amlodipinem/valsartanem. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu. Klinicky významná hypotenze po předávkování amlodipinem/valsartanem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Není pravděpodobné, že by valsartan a amlodipin mohly být odstraněny hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; antagonisté angiotenzinu II, kombinace; antagonisté angiotenzinu II a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB01

Amlodipin/Valsartan Mylan kombinuje dvě antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek a snižuje krevní tlak více než jejich samotné jednotlivé složky.

Amlodipin/Valsartan

Kombinace amlodipinu a valsartanu má za následek na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku napříč terapeutickým dávkovým rozmezím. Antihypertenzivní účinek jedné dávky kombinace přetrvává po dobu 24 hodin.

Placebem kontrolované studie

Více než 1 400 pacientů s hypertenzí dostávalo jednou denně amlodipin/valsartan ve dvou placebem kontrolovaných studiích. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s mírnou až středně těžkou nekomplikovanou esenciální hypertenzí (průměrný diastolický krevní tlak vsedě ≥ 95 a < 110 mmHg). Pacienti s vysokým kardiiovaskulárním rizikem – srdeční selhání typu I a nedostatečně kontrolovaným diabetem typu II a s anamnézou infarktu myokardu nebo mozkové příhody v posledním roce byli vyloučeni.

Studie s aktivní kontrolou u pacientů, kteří neodpovídali na monoterapii

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie v paralelním uspořádání kontrolovaná aktivní léčbou ukázala normalizaci krevního tlaku (průměrný diastolický tlak vsedě < 90 mmHg na konci

studie) u 75 % pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven valsartanem v dávce 160 mg, pokud byli léčeni kombinací amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg a u 62 % pacientů léčených kombinací amlodipin/valsartan v dávce 5 mg/160 mg ve srovnání s 53 % pacientů léčených nadále valsartanem v dávce 160 mg. Přidání amlodipinu 10 mg a 5 mg vyvolalo další snížení systolického/diastolického tlaku krve o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg, ve srovnání s pacienty, kterým byl i nadále podáván pouze valsartan 160 mg.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná paralelní studie ukázala normalizaci krevního tlaku (průměrný diastolický tlak vsedě < 90 mmHg na konci studie) u 78 % pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně kontrolován amlodipinem v dávce 10 mg, pokud byli léčeni kombinací amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, oproti 67 % pacientů, kteří byli i nadále léčeni pouze amlodipinem 10 mg. Přidání valsartanu 160 mg vyvolalo další snížení systolického/diastolického tlaku krve o 2,9/2,1 mmHg ve srovnání s pacienty, kteří zůstali léčeni pouze amlodipinem 10 mg.

Amlodipin/valsartan byl také studován v aktivně kontrolované studii u 130 pacientů s hypertenzí s průměrným diastolickým krevním tlakem vsedě ≥ 110 mmHg a < 120 mmHg. V této studii (výchozí krevní tlak 171/113 mmHg) snížil amlodipin/valsartan, titrovaný z dávky 5 mg/160 mg na 10 mg/160 mg, krevní tlak vsedě o 36/29 mmHg ve srovnání se snížením o 32/28 mmHg u kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/12,5 mg, titrované na 20 mg/12,5 mg.

Ve dvou dlouhodobých následných studiích byl účinek amlodipinu/valsartanu udržován po dobu delší než jeden rok. Náhlé vysazení amlodipinu/valsartanu nebylo doprovázeno rychlým vzestupem krevního tlaku.

Věk, pohlaví, rasa, nebo body mass index (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) nemají vliv na terapeutickou odpověď amlodipinu/valsartanu.

Amlodipin/valsartan nebyl studován u jiné populace pacientů než u pacientů s hypertenzí. Valsartan byl studován u pacientů po infarktu myokardu a se srdečním selháním. Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vasospastickou anginou a angiograficky prokázanou chorobou koronárních cév.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenze účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vestoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení poměru glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez významného vlivu na dP/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích

nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem současně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu nebo atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo angínou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Podávání u pacientů s hypertenzí

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou největších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu < 35 mg/dl nebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07) $p=0,65$. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % proti 7,7 %, RR 1,38; 95 % CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II. Zvýšení hladiny angiotensinu II po blokadě AT₁ receptoru valsartanem může stimulovat neblokovaný receptor AT₂, který se zdá mít opačný účinek než AT₁ receptor. Valsartan nemá žádný parciálně-agonistický účinek na AT₁ receptory a má mnohem větší afinitu (přibližně 20 000krát) pro receptor AT₁ než pro AT₂ receptor.

Valsartan neinhibuje ACE, také známý jako kininasa II, který konvertuje angiotensin I na angiotensin II a odbourává bradykinin. Protože nemá žádný účinek na ACE a nepotencuje bradykinin nebo substanci P, není pravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byli doprovázeni kašlem. V klinických studiích, ve kterých byl valsartan srovnáván s ACE inhibitory, byla incidence suchého kašle významně nižší ($p < 0,05$) u pacientů léčených valsartanem než u těch, kteří dostávali ACE inhibitory (2,6 % proti 7,9 %). V klinických studiích s pacienty, kteří měli v anamnéze během léčby ACE inhibitory suchý kašel, mělo suchý kašel pouze 19,5 % pacientů léčených valsartanem a 19 % pacientů léčených thiazidovými diuretiky, zatímco u pacientů léčených ACE inhibitory se suchý kašel vyskytoval u 68,5 % ($p < 0,05$). Valsartan se neváže ani neblokuje jiné hormonální receptory či iontové kanály, o kterých je známo, že jsou důležité pro kardiovaskulární regulaci.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní

účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů a je udržováno v průběhu dlouhodobé léčby. Náhlé vysazení valsartanu nevyvolá následnou hypertenzi (rebound) nebo jiné nežádoucí klinické účinky.

Další: duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronu (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II (ARB).

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB).

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně (viz bod 4.4).

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin a valsartan mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/Valsartan

Po perorálním podání amlodipinu/valsartanu jsou dosaženy vrcholové plazmatické koncentrace valsartanu za 3 hodiny a amlodipinu za 6-8 hodin. Rychlost a rozsah absorpce amlodipinu/valsartanu jsou ekvivalentní biologické dostupnosti valsartanu a amlodipinu podávaných individuálně.

Amlodipin

Absorpce: Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace: Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neakti-vní metabolity.

Eliminace: Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce: Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosažena za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici k valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a vrcholové koncentrace (C_{max}) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u najedené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo nalačno.

Distribuce: Distribuční objem je v rovnovážném stavu po intravenózním podání valsartanu přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace: Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace: Valsartan vykazuje multiexponenciální eliminaci ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ cca 9 hod). Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas rozpadu valsartanu je 6 hodin.

Zvláštní populace

Pediatrická populace (věk do 18 roků)

U této populace nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40-60 %. U pacientů s mírnou až středně závažnou chronickou poruchou funkce jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). U pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan

Nežádoucí účinky pozorované ve studiích na zvířatech s možným klinickým významem jsou následující: Histopatologické známky zánětu žaludečních žláz byly pozorovány u potkaních samců při expozici valsartanu v dávce přibližně 1,9krát a amlodipinu 2,6krát vyšší, než jsou klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipinu. Při vyšších expozicích byly nalezeny ulcerace a eroze na

žaludeční sliznici potkaních samců i samic. Podobné změny byly také pozorovány u skupiny, která dostávala samotný valsartan (expozice 8,5-11,0násobek klinické dávky 160 mg valsartanu).

Při expozici 8-13násobku (valsartanu) a 7-8násobku (amlodipinu) klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipinu byla nalezena zvýšená incidence a závažnost renální tubulární basofilie/hyalinizace, dilatace a válců, stejně jako intersticiální lymfocytární zánět a hypertrofie mediálních arteriol. Podobné změny byly nalezeny ve skupině se samotným valsartanem (expozice 8,5-11,0násobek klinické dávky 160 mg valsartanu).

Při studii embryo-fetálního vývoje u potkanů byl, při expozici 12násobku (valsartan) a 10násobku (amlodipin) klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipinu, zaznamenán zvýšený výskyt dilatace ureterů, malformace hrudní kosti, neosifikovaných falang u přední tlapky. Dilatované uretery byly také nalezeny u skupiny, která dostávala samotný valsartan (expozice 12násobku klinické dávky 160 mg valsartanu). Znamky toxicity u matky byly v této studii pouze mírné (mírné snížení tělesné hmotnosti). Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány při 3násobné (valsartan) a 4násobné (amlodipin) klinické expozici (podle AUC).

Pro jednotlivé látky nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu, a reprodukční toxicity a vývoje neodhalily speciální riziko pro lidi.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí parametrů červenýchrvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina dusíku močovininy v krvi a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících srovnatelné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšením hladiny dusíku močovininy v krvi a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 8000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Žlutý oxid železitý

Potah:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 8000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah:
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 8000
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Balení s lahvičkou: Po prvním otevření použijte do 100 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE blistry.

Velikost balení: 14, 14x1 (jednotlivá dávka), 28, 28x1 (jednotlivá dávka), 30x1 (jednotlivá dávka), 56, 56x1 (jednotlivá dávka), 90x1 (jednotlivá dávka), 98 nebo 98x1 (jednotlivá dávka) potahovaných tablet.

Bílá HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým uzávěrem s hliníkovou indukční těsnicí vložkou.

Velikost balení: 28, 56 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1092/001
EU/1/16/1092/002
EU/1/16/1092/003
EU/1/16/1092/004
EU/1/16/1092/005
EU/1/16/1092/006

EU/1/16/1092/007
EU/1/16/1092/008
EU/1/16/1092/009
EU/1/16/1092/010
EU/1/16/1092/011
EU/1/16/1092/012
EU/1/16/1092/013
EU/1/16/1092/014
EU/1/16/1092/015
EU/1/16/1092/016
EU/1/16/1092/017
EU/1/16/1092/018
EU/1/16/1092/019
EU/1/16/1092/020
EU/1/16/1092/021
EU/1/16/1092/022
EU/1/16/1092/023
EU/1/16/1092/024
EU/1/16/1092/025
EU/1/16/1092/026
EU/1/16/1092/027
EU/1/16/1092/028
EU/1/16/1092/029
EU/1/16/1092/030
EU/1/16/1092/031
EU/1/16/1092/032
EU/1/16/1092/033
EU/1/16/1092/034
EU/1/16/1092/035
EU/1/16/1092/036
EU/1/16/1092/037
EU/1/16/1092/038
EU/1/16/1092/039

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22 Březen 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNI ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irsko

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom – 2900
Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Podmínky pro rozhodnutí o registraci	Termín splnění																																				
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní postupy léčivých látek, které jsou používány pro výrobu léčivých přípravků, přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a v případě potřeby změněny za účelem snížení kontaminace nitrosaminy na minimum.	Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise																																				
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby pro šarže léčivých látek, které byly použity při výrobě léčivých přípravků, byly zavedeny kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.	V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise																																				
<p>V případě N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA) musí držitel rozhodnutí o registraci pro danou léčivou látku zavést tato konkrétní opatření:</p> <p>1) Pro přechodné dvouleté období by měly být zavedeny tyto mezní hodnoty pro NDMA a NDEA:</p> <table border="1" data-bbox="204 752 1190 1137"> <thead> <tr> <th>Léčivá látka*</th> <th>Maximální denní dávka (v mg)</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tyto mezní hodnoty se nevztahují na šarže, u nichž byl zjištěn současný výskyt více než jednoho z uvedených N-nitrosaminů; takové šarže by měly být zamítnuty.</p> <p>2) Po uplynutí dvouletého přechodného období by měla být zavedena maximální mezní hodnota pro NDMA a NDEA 0,03 ppm.</p>	Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise</p> <p>Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise</p>
Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

-

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU A BLISTR ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Blistr:

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

14x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

28x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

30x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

56x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

90x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

98x1 potahovaná tableta (jednotlivá dávka)

Lahvička:

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Balení s lahvičkou: Po prvním otevření použijte do 100 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1092/001
EU/1/16/1092/002
EU/1/16/1092/003
EU/1/16/1092/004
EU/1/16/1092/005
EU/1/16/1092/006
EU/1/16/1092/007
EU/1/16/1092/008
EU/1/16/1092/009
EU/1/16/1092/010
EU/1/16/1092/011
EU/1/16/1092/012
EU/1/16/1092/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

amlodipin/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU A BLISTR ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 160 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Blistr:

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

14x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

28x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

30x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

56x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

90x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

98x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

Lahvička:

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Balení s lahvičkou: Po prvním otevření použijte do 100 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1092/014
EU/1/16/1092/015
EU/1/16/1092/016
EU/1/16/1092/017
EU/1/16/1092/018
EU/1/16/1092/019
EU/1/16/1092/020
EU/1/16/1092/021
EU/1/16/1092/022
EU/1/16/1092/023
EU/1/16/1092/024
EU/1/16/1092/025
EU/1/16/1092/026

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

amlodipin/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA PRO LAHVIČKU A BLISTR ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 160 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

Blistr:

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

14x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

28x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

30x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

56x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

90x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

98x1 potahovaných tablet (jednotlivá dávka)

Lahvička:

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Balení s lahvičkou: Po prvním otevření použijte do 100 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1092/027
EU/1/16/1092/028
EU/1/16/1092/029
EU/1/16/1092/030
EU/1/16/1092/031
EU/1/16/1092/032
EU/1/16/1092/033
EU/1/16/1092/034
EU/1/16/1092/035
EU/1/16/1092/036
EU/1/16/1092/037
EU/1/16/1092/038
EU/1/16/1092/039

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

amlodipin/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety
Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety
Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan užívat
3. Jak se přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan a k čemu se používá

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan tablety obsahují dvě účinné látky nazývané amlodipin a valsartan. Obě tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory kalciových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.

To znamená, že obě tyto látky brání zúžení krevních cév. Výsledkem je uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven amlodipinem nebo valsartanem, pokud jsou podávány samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan užívat

Neužívejte přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku amlodipin nebo jiné blokátory kalciových kanálů. To může zahrnovat svědění, zarudnutí kůže a potíže s dýcháním.
- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku valsartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedeno v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), řekněte to svému lékaři dříve, než přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan užijete.
- jestliže máte závažné onemocnění jater nebo problémy se žlučovými cestami např. jaterní cirhózou nebo cholestázou (porucha odtoku žluči).
- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší vysadit léčbu přípravkem Amlodipin/Valsartan Mylan v časném těhotenství, viz bod Těhotenství).

- jestliže máte závažně snížený krevní tlak (hypotenzi).
- jestliže máte zúžení aortální chlopně (aortální stenózu) nebo kardiogenní šok (stav, kdy srdce není schopno dodávat dostatečné množství krve do těla).
- jestliže máte srdeční selhání po srdeční příhodě.
- jestliže máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan a řekněte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte nevolnost (zvracení nebo průjem).
- jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.
- jestliže jste prodělal(a) transplantaci ledvin nebo pokud Vám bylo řečeno, že máte zúžení ledvinných tepen.
- jestliže máte onemocnění, které se nazývá „primární hyperaldosteronismus“, a které ovlivňuje ledviny.
- jestliže máte srdeční selhávání nebo jste prodělal(a) srdeční příhodu. U zahajovací dávky dodržujte pečlivě pokyny svého lékaře. Váš lékař může také kontrolovat funkci ledvin.
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílila (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže jste prodělal(a) otoky, zejména v obličeji a krku při podávání jiných léčivých přípravků (včetně inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu). Pokud se objeví tyto příznaky, přestaňte užívat přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan nikdy znovu neužívejte.
- jestliže užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan“.

Pokud u Vás platí jakýkoliv z výše uvedených bodů, řekněte to lékaři dříve, než začnete užívat přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan dětem a dospívajícím (ve věku do 18 let) se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To se týká především léků uvedených níže:

- inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan“ a „Upozornění a opatření“);
- diuretika (léčivé přípravky na odvodnění, které zvyšují tvorbu moči);
- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- draslík šetřící diuretika (přípravky na odvodnění), náhražky draslíku, soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku v krvi;

- některé typy léků tlumících bolest nazývaných nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitory). Váš lékař také může kontrolovat funkci ledvin;
- antikonzulziva (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- třezalka tečkovaná;
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatátory“;
- léčivé přípravky používané proti HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- léčivé přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol, itrakonazol);
- léčivé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (jako je rifampicin, erytromycin, talitromycin);
- klaritromycin (k léčbě infekcí způsobených bakteriemi)
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- simvastatin (léčivý přípravek používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu);
- takrolimus (slouží ke kontrole imunitní odpovědi těla, umožňuje tělu přijmout transplantovaný orgán)
- dantrolen (infúze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- léčivé přípravky užívané k ochraně proti odmítnutí transplantátu (cyklosporin).

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan s jídlem a pitím

Pacienti užívající přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan se mají vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan na snižování krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám doporučí ukončit užívání přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan. Podávání přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan se v časném těhotenství (první 3 měsíce) nedoporučuje a přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan nesmí být podáván, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používán po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit.

Amlodipin prokazatelně přechází do mateřského mléka v malých množstvích.

Léčba přípravkem Amlodipin/Valsartan Mylan není doporučena matkám, které kojí. Váš lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek Vám může způsobit závrať. Ta může ovlivnit míru Vašeho soustředění. Pokud si tedy nejste jistý(á), jak Vás přípravek ovlivní, neřidte, nepoužívejte stroje, ani nevykonávejte jiné činnosti, na které se potřebujete soustředit.

3. Jak se přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan je jedna tableta denně.

- Doporučuje se, abyste svůj lék užíval(a) každý den nejlépe ve stejnou dobu.
- Tablety polykejte a zapíjejte vodou.

- přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař sílu přípravku zvýšit nebo snížit.

Nepřekračujte předepsanou dávku.

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan a starší pacienti (ve věku 65 let nebo více)

Váš lékař má při zvyšování dávky postupovat opatrně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan nebo pokud Vaše tablety užil někdo jiný, poraďte se okamžitě s lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan

Jestliže jste si zapomněl(a) tento přípravek vzít, vezměte si ho, co nejdříve si na to vzpomenete. Další dávku přípravku užijte v obvyklém čase. Nicméně pokud je již téměř čas na další dávku, zapomenutou dávku vynechte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan

Ukončení léčby přípravkem Amlodipin/Valsartan Mylan může způsobit zhoršení onemocnění. Nepřestávejte užívat svůj lék, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné a vyžadují okamžitou lékařskou pomoc:

U několika málo pacientů se objevily tyto závažné nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí*). **Jestliže u sebe zaznamenáte jakýkoli z následujících stavů, řekněte to ihned svému lékaři:**

Alergická reakce s projevy jako je kopřivka, svědění, otoky obličeje, rtů nebo jazyka, potíže s dýcháním, nízký krevní tlak (pocit na omdlení, točení hlavy).

Další možné nežádoucí účinky přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): Influenza (chřipka); ucpaný nos, bolest v krku a obtíže při polykání; bolest hlavy; otoky paží, rukou, nohou, kotníků nebo chodidel; únava; astenie (slabost); zčervenání a pocit horka v obličeji a/nebo krku.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): Závratě; pocit na zvracení a bolest břicha; sucho v ústech; ospalost, brnění nebo znečitlivění rukou nebo chodidel; závratě; zrychlení tepu včetně bušení srdce (palpitace); závratě při postavení se; kašel; průjem; zácpa; kožní vyrážka, zarudnutí kůže; otoky kloubů, bolest zad; bolest kloubů.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí): Pocit úzkosti; zvonění v uších (tinitus); omdlévání; zvýšený objem moči a častější pocit nutkání k močení; neschopnost erekce a jejího udržení; pocit tíže; nízký krevní tlak s projevy, jako jsou závratě, točení hlavy; nadměrné pocení; kožní vyrážka po celém těle; svědění; svalové křeče.

Pokud Vás kterýkoli z nežádoucích účinků vážně postihne, řekněte to svému lékaři.

Nežádoucí účinky hlášené u samotného amlodipinu nebo valsartanu, které nebyly pozorovány u přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan nebo byly hlášené s vyšší frekvencí samostatně než u přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan:

Amlodipin

Sdělte svému lékaři ihned, jakmile po užití tohoto přípravku zaznamenáte některý z následujících velmi vzácných závažných nežádoucích účinků:

- Náhlý sípot, bolest na hrudi, dušnost nebo potíže s dýcháním.
- Otok očních víček, obličeje nebo rtů.
- Otok jazyka a hrdla způsobující významné potíže s dýcháním.
- Závažné kožní reakce zahrnující úpornou kožní vyrážku, kopřivku, zčervenání kůže celého těla, výrazné/úporné svědění, tvorbu puchýřů, olupování a otok kůže, zánět sliznic (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza) nebo jiné alergické reakce.
- Srdeční infarkt, nepravidelný srdeční tep.
- Zánět slinivky břišní, který může způsobit silnou bolest břicha a zad doprovázenou výrazným celkovým pocitem nemoci/celkovou indispozicí.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Jsou-li pro Vás obtěžující nebo trvají déle než 1 týden, poraďte se se svým lékařem.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): Závrať, ospalost; palpitate (bušení srdce); návaly horka, otok kotníků (edém); bolest břicha, pocit na zvracení (nauzea).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): Změny nálad, úzkost, deprese, nespavost, třes, poruchy chuti, mdloby, necitlivost k bolesti; poruchy vidění, poruchy zraku, zvonění v uších; nízký krevní tlak; kýčání/rýma způsobená zánětem nosní sliznice (rinitida); poruchy trávení, zvracení (nevolnost); ztráta vlasů, zvýšené pocení, svědění kůže, změna barvy kůže; porucha močení, zvýšená potřeba močení v noci, zvýšená četnost močení; neschopnost dosáhnout erekce, nepříjemné pocity v prsech nebo zvětšení prsů u mužů, bolest, celkový pocit nemoci/indispozice, bolest svalů, svalové křeče; zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí): Zmatenost.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí): Snížený počet bílých krvinek, snížený počet krevních destiček, které mohou mít za následek tvorbu modřin nebo sklon ke krvácení (poškození červených krvinek); nadbytek cukru v krvi (hyperglykemie); otok dásní, nadmutí břicha (zánět žaludku); porucha funkce jater, zánět jater (hepatitida), zežloutnutí kůže (žloutenka), zvýšení jaterních enzymů, což může zkreslit výsledky některých krevních testů; zvýšení svalového napětí; zánět cév, často s kožní vyrážkou, citlivost na světlo;

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit): třes, rigidní postoj, maskovitá tvář, pomalé pohyby a šouravá, nevyvážená chůze

Valsartan

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit): Pokles počtu červených krvinek, horečka, bolest v krku nebo vřidky v ústech následkem infekcí; spontánní krvácení nebo modřiny; vysoká hladina draslíku v krvi; neobvyklé výsledky jaterních testů; snížená funkce ledvin a výrazně snížená funkce ledvin; otoky především na obličeji a krku; bolest svalů; vyrážka, purpurově-rudé skvrny; horečka; svědění; alergická reakce; tvorba puchýřů na kůži (známka onemocnění zvaného bulózní dermatitida).

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků, oznamte to ihned svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedeného na krabici a blistru za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Balení s lahvičkou: Po prvním otevření použijte do 100 dnů.
Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan obsahuje

Léčivými látkami přípravku Amlodipin/Valsartan Mylan jsou amlodipinum (jako amlodipini besilas) a valsartanum.

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg a valsartanum 80 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krosповidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, makrogol 8000, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 5 mg a valsartanum 160 mg. Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krosповidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, makrogol 8000, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172).

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje amlodipinum 10 mg a valsartanum 160 mg. Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krosповidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, makrogol 8000, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg potahované tablety

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tablety jsou světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety. Na jedné straně je vyraženo „AV1“ a na druhé „M“.

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg potahované tablety

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg jsou žluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety. Na jedné straně je vyraženo „AV2“ a na druhé „M“.

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg potahované tablety

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg jsou světle hnědé, oválné, bikonvexní, potahované tablety. Na jedné straně je vyraženo „AV3“ a na druhé „M“.

Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan je dostupný v baleních s blistry obsahujícími 14, 28, 30, 56, 90, nebo 98 tablet. Všechna balení jsou dostupná v perforovaných jednodávkových blistrech. Přípravek Amlodipin/Valsartan Mylan je k dispozici také v lahvičkách obsahujících 28, 56 nebo 98 tablet. Ve Vaší zemi nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan S.A.S.
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

Výrobce

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irsko

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,
Komárom – 2900
Maďarsko

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000)

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: + 44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>