

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Svjetložuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta promjera približno 9 mm s utisnutom oznakom „AV1“ na jednoj strani i „M“ na drugoj strani.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta dimenzija približno 15,6 mm × 7,8 mm s utisnutom oznakom „AV2“ na jednoj strani i „M“ na drugoj strani.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Svjetlosmeđa, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta dimenzija približno 15,6 mm × 7,8 mm s utisnutom oznakom „AV3“ na jednoj strani i „M“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Amlodipin/Valsartan Mylan je indiciran u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom amlodipinom ili valsartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan je jedna tableta na dan.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 80 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg može se primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 160 mg.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg može se primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 10 mg ili valsartanom 160 mg ili lijekom Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titriranje doze sa sastojcima (tj. amlodipinom i valsartanom). Kada je klinički opravdano, može se uzeti u obzir direktni prijelaz iz monoterapije na fiksnu kombinaciju doza.

Bolesnici koji primaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama, mogu se radi jednostavnosti prebaciti na Amlodipin/Valsartan Mylan koji sadrži iste doze sastojaka.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Klinički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nisu dostupni.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje. Savjetuje se praćenje razina kalija i kreatinina kod umjerenog oštećenja bubrega.

Oštećenje jetre

Amlodipin/Valsartan Mylan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Nužan je oprez kod primjene amlodipina/valsartana bolesnicima s oštećenjem jetre ili opstruktivnim bolestima žučnog sustava (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg. Preporučeno doziranje amlodipina nije ustanovljeno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) s oštećenjem jetre na amlodipin ili amlodipin/valsartan, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Starije osobe (65 godina starosti ili više)

U starijih bolesnika je potreban oprez prilikom povećavanja doze. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) na amlodipin ili amlodipin/valsartan, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost amlodipina/valsartana u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se uzeti Amlodipin/Valsartan Mylan s nešto vode. Ovaj lijek se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, derivate dihidropiridina, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza.
- Istodobna primjena lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu ustanovljene.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U placebo-kontroliranim ispitivanjima, u 0,4% bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih amlodipinom/valsartanom viđena je izražena hipotenzija. U bolesnika s aktiviranim renin-angiotenzinskim sustavom (poput bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine i/ili sniženom razinom soli na visokim dozama diuretika) koji primaju blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do simptomatske hipotenzije. Preporučuje se korigiranje ovog stanja prije primjene amlodipina/valsartana ili pažljiv liječnički nadzor na početku liječenja.

Ako se uz amlodipin/valsartan pojavi hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni tlak stabilizira.

Hiperkalijemija

Pri istodobnoj primjeni s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija (heparin, itd.) nužan je oprez i često praćenje razina kalija.

Stenoza bubrežne arterije

Amlodipin/valsartan se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povišiti urea u krvi i serumski kreatinin.

Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni amlodipina/valsartana u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Oštećenje jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za doziranje nisu ustanovljene. Nužan je poseban oprez kod primjene amlodipina/valsartana bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre ili opstruktivnim poremećajima žučnog sustava.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR >30 ml/min/1,73 m²) doziranje amlodipina/valsartana nije potrebno prilagođavati. Savjetuje se praćenje razina kalija i kreatinina kod umjerenog oštećenja bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom, jer njihova primarna bolest utječe na sustav renin-angiotenzin.

Angioedem

U bolesnika koji su liječeni valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika imali su angioedem i ranije, s drugim lijekovima, uključujući i ACE inhibitore. Bolesnici u kojih se razvije angioedem trebaju odmah prekinuti primjenu amlodipina/valsartana i više ga ne smiju ponovo uzimati.

Zatajivanje srca/poslije infarkta miokarda

U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorima) i antagonistima receptora angiotenzina bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Slični ishodi prijavljeni su za valsartan. Evaluacija bolesnika sa zatajivanjem srca ili poslije infarkta miokarda uvijek mora uključivati i procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (engl. *New York Heart Association Classification*), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska

Kao i sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika koji boluju od mitralne stenoze ili značajne stenoze aorte koja nije visokog stupnja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora (ARB-ova) ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Amlodipin/valsartan nije ispitivan ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje su česte kod ove kombinacije

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Često primjenjivani antihipertenzivni lijekovi (npr. alfa-blokatori, diuretici) i drugi lijekovi koji mogu uzrokovati hipotenzivne nuspojave (npr. triciklički antidepresivi, alfa-blokatori za liječenje benigne hiperplazije prostate) mogu povećati antihipertenzivni učinak ove kombinacije.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istodobna primjena nije preporučena

Grejp ili sok od grejpa

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

Oprez potreban kod istodobne primjene

CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

*CYP3A4 induktori (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, *Hypericum perforatum*)*

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Dantrolen (infuzija)

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene

Drugo

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

Interakcije povezane s valsartanom

Istodobna primjena nije preporučena

Litij

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Stoga, tijekom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se diuretik također koristi, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati i više s amlodipinom/valsartanom.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koji sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

Oprez potreban kod istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAIL-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i do povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Inhibitori prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)

Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu.

Dvostruka blokada RAAS s ARB-ovima, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Drugi

Kod monoterapije valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije sa sljedećim lijekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije ustanovljena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Valsartan

Primjena AIIRA se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s AIIRA, slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3).

Ako je do izloženosti AIIRA-ima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je 3 – 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nisu dostupni podaci o primjeni amlodipin/valsartana tijekom dojenja. Stoga se Amlodipin/Valsartan Mylan tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja amlodipina/valsartana na plodnost.

Valsartan

Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

Amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađeni su štetni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji uzimaju amlodipin/valsartan i upravljaju vozilima ili rade sa strojevima trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost amlodipina/valsartana je ispitivana u pet kontroliranih kliničkih ispitivanja s 5175 bolesnika, od kojih je 2613 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom. Sljedeće su nuspojave nađene kao najučestalije ili kao najznačajnije ili teške: nazofaringitis, influenza, preosjetljivost, glavobolja, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edem, tjestasti edem, facijalni edem, periferni edem, umor, crvenilo uz osjećaj vrućine, astenija i navala vrućine.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti koja se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	--	--
	Influenca	Često	--	--
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	--	--	Nepoznato
	Leukopenija	--	Vrlo rijetko	--
	Neutropenija	--	--	Nepoznato
	Trombocitopenija, ponekad s purpustom	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Manje često	--	--
	Hiperkalcijemija	Manje često	--	--
	Hiperglikemija	--	Vrlo rijetko	--
	Hiperlipidemija	Manje često	--	--
	Hiperuricemija	Manje često	--	--
	Hipokalijemija	Često	--	--
Psihijatrijski poremećaji	Hiponatrijemija	Manje često	--	--
	Depresija	--	Manje često	--
	Anksioznost	Rijetko	--	--
	Nesanica/poremećaji spavanja	--	Manje često	--
	Promjene raspoloženja	--	Manje često	--
Konfuzija	--	Rijetko	--	

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Poremećaji živčanog sustava	Poremećaj koordinacije	Manje često	--	--
	Omaglica	Manje često	Često	--
	Posturalna omaglica	Manje često	--	--
	Disgeuzija	--	Manje često	--
	Ekstrapiramidalni poremećaj	--	Nepoznato	--
	Glavobolja	Često	Često	--
	Hipertonija	--	Vrlo rijetko	--
	Parestezija	Manje često	Manje često	--
	Periferna neuropatija, neuropatija	--	Vrlo rijetko	--
	Somnolencija	Manje često	Često	--
	Sinkopa	--	Manje često	--
	Tremor	--	Manje često	--
Hipoestezija	--	Manje često	--	
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Rijetko	Manje često	--
	Oštećenje vida	Manje često	Manje često	--
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Rijetko	Manje često	--
	Vrtoglavica	Manje često	--	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često	Često	--
	Sinkopa	Rijetko	--	--
	Tahikardija	Manje često	--	--
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijske)	--	Vrlo rijetko	--
	Infarkt miokarda	--	Vrlo rijetko	--
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	--	Često	--
	Hipotenzija	Rijetko	Manje često	--
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	--	--
	Vaskulitis	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Dispneja	--	Manje često	--
	Faringolaringealna bol	Manje često	--	--
	Rinitis	--	Manje često	--
Poremećaji probavnog sustava	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često
	Promijenjene navike pražnjenja crijeva	--	Manje često	--
	Konstipacija	Manje često	--	--
	Proljev	Manje često	Manje često	--
	Suha usta	Manje često	Manje često	--
	Dispepsija	--	Manje često	--
	Gastritis	--	Vrlo rijetko	--
	Hiperplazija gingive	--	Vrlo rijetko	--
	Mučnina	Manje često	Često	--
	Pankreatitis	--	Vrlo rijetko	--
Povraćanje	--	Manje često	--	

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Poremećaji jetre i žuči	Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi	--	Vrlo rijetko*	Nepoznato
	Hepatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Intrahepatična kolestaza, žutica	--	Vrlo rijetko	--
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	--	Manje često	--
	Angioedem	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Bulozni dermatitis	--	--	Nepoznato
	Eritem	Manje često	--	--
	Multiformni eritem	--	Vrlo rijetko	--
	Egzantem	Rijetko	Manje često	--
	Hiperhidroza	Rijetko	Manje često	--
	Fotosenzitivna reakcija	--	Manje često	--
	Svrbež	Rijetko	Manje često	Nepoznato
	Purpura	--	Manje često	--
	Osip	Manje često	Manje često	Nepoznato
	Promjena boje kože	--	Manje često	--
	Urtikarija i drugi vrste osipa	--	Vrlo rijetko	--
	Eksfolijativni dermatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Stevens-Johnsonov sindrom	--	Vrlo rijetko	--
Quinckeov edem	--	Vrlo rijetko	--	
Toksična epidermalna nekroliza	--	Nepoznato	--	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Manje često	Manje često	--
	Bol u leđima	Manje često	Manje često	--
	Oticanje zglobova	Manje često	--	--
	Spazam mišića	Rijetko	Manje često	--
	Mijalgija	--	Manje često	Nepoznato
	Oticanje gležnjeva	--	Često	--
	Osjećaj težine	Rijetko	--	--
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povišen kreatinin u krvi	--	--	Nepoznato
	Poremećaj mikturicije	--	Manje često	--
	Nokturija	--	Manje često	--
	Polakiurija	Rijetko	Manje često	--
	Poliurija	Rijetko	--	--
	Zatajenje i oštećenje bubrega	--	--	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	--	Manje često	--
	Eretilna disfunkcija	Rijetko	--	--
	Ginekomastija	--	Manje često	--
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Manje često	--
	Nelagoda, malaksalost	--	Manje često	--
	Umor	Često	Često	Manje često
	Facijalni edem	Često	--	--
	Crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine	Često	--	--
	Bol u prsima koja nije povezana sa srcem	--	Manje često	--
	Edem	Često	Često	--
	Periferni edemi	Često	--	--
	Bol	--	Manje često	--
Tjestasti edemi	Često	--	--	
Pretrage	Povišen kalij u krvi	--	--	Nepoznato
	Povećanje tjelesne težine	--	Manje često	--
	Smanjenje tjelesne težine	--	Manje često	--

* Uglavnom upućuje na kolestazu

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, kao poznata nuspojava amlodipina, općenito je opažen s nižom incidencijom u bolesnika koji su primali kombinaciju amlodipina/valsartana, nego u onih koji su primali samo amlodipin. U dvostruko slijepim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija perifernih edema po dozi bila je sljedeća:

% bolesnika koji su imali periferne edeme		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	ND	ND	9,0	9,5

Srednja vrijednost incidencije perifernih edema ravnomjerno raspoređena po svim dozama bila je 5,1% kod kombinacije amlodipin/valsartan.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti (amlodipinom ili valsartanom) mogu biti i moguće nuspojave amlodipina/valsartana, iako nisu uočene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Amlodipin

Često

Somnolencija, omaglica, palpitacije, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnjeva.

Manje često

Nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija, tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, poremećaj vida (uključujući diplopiju), tinitus, hipotenziju, dispneju, rinitis, povraćanje, dispepsija, alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, svrbež, egzantem, mialgija, grčevi u mišićima, bol, poremećaj mikturicije, povećana učestalost mokrenja, impotencija, ginekomastija, bol u prsima, malaksalost, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine.

Rijetko

Konfuzija.

Vrlo rijetko

Leukocitopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertonija, periferna neuropatija, infarkt miokarda, aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive, hepatitis, žutica, povišenje jetrenih enzima*, angioedem, multififormni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotosenzitivnost.

Nepoznato

Toksična epidermalna nekroliza.

* uglavnom upućuje na kolestazu

Prijavljeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

Valsartan

Nepoznato

Sniženje hemoglobina, sniženje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija, povišenje kalija u serumu, povišenje vrijednosti jetrenih funkcija uključujući povišenje bilirubina u serumu, zatajenje i oštećenje bubrega, povišenje kreatinina u serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preosjetljivost uključujući serumsku bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem amlodipinom/valsartanom. Glavni simptom predoziranja valsartanom vjerojatno je izrazita hipotenzija s omaglicom. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sistemska hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Ako je lijek uzet nedavno, u obzir dolazi izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Pokazano je da primjena aktivnog ugljena zdravim dobrovoljcima odmah ili do dva sata nakon ingestije amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina. Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom/valsartanom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

I valsartan i amlodipin se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, blokatori angiotenzin II receptora (ARB), kombinacije; blokatori angiotenzin II receptora (ARB) i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09DB01

Amlodipin/Valsartan Mylan kombinira dva antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada skupini kalcijevih antagonista, dok valsartan pripada skupini antagonista angiotenzina II. Kombinacija ovih lijekova ima dodatni antihipertenzivni učinak, čime u većoj mjeri snižava krvni tlak nego svaka od pojedinih komponenti samostalno.

Amlodipin/Valsartan

Kombinacija amlodipina i valsartana dovodi do dodatnog sniženja krvnog tlaka povezanog s dozom unutar terapijskog raspona doze. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze kombinacije održan je tijekom 24 sata.

Placebo kontrolirana ispitivanja

Više od 1400 hipertenzivnih bolesnika primalo je amlodipin/valsartan jednom dnevno u dva placebo kontrolirana klinička ispitivanja. Odrasle osobe s blagom do umjerenom nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom (srednja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju ≥ 95 i < 110 mmHg) bile su uključene u ispitivanje. Bolesnici s visokim kardiovaskularnim rizicima – zatajavanje srca, tip I i loše kontrolirani tip II šećerne bolesti, kao i s infarktom miokarda ili moždanim udarom unutar godinu dana u anamnezi – bili su isključeni iz ispitivanja.

Aktivno kontrolirana ispitivanja u bolesnika koji nisu odgovarali na monoterapiju

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina je u bolesnika, koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani valsartanom 160 mg, pokazalo normalizaciju krvnog tlaka (donja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 75% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 10 mg/160 mg i 62% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 5 mg/160 mg, u usporedbi s 53% bolesnika koji su ostali na valsartanu 160 mg. Dodatak amlodipina 10 mg i 5 mg doveo je do dodatnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 6,0/4,8 mmHg, odnosno 3,9/2,9 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na valsartanu 160 mg.

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina je u bolesnika, koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg, pokazalo normalizaciju krvnog tlaka (donja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 78% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 10 mg/160 mg, u usporedbi s 67% bolesnika koji su ostali na amlodipinu 10 mg. Dodatak valsartana 160 mg doveo je do dodatnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 2,9/2,1 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na amlodipinu 10 mg.

Amlodipin/valsartan je također ispitivan u aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 130 hipertenzivnih bolesnika sa srednjom vrijednošću dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg i < 120 mmHg. U tom ispitivanju (početni krvni tlak 171/113 mmHg), liječenje amlodipinom/valsartanom 5 mg/160 mg titriranim do 10 mg/160 mg snizilo je krvni tlak u sjedećem položaju za 36/29 mmHg, u usporedbi s 32/28 mmHg kod liječenja lizinoprilom/hidroklorotiazidom 10 mg/12,5 mg titriranim do 20 mg/12,5 mg.

U dva dugotrajna ispitivanja praćenja, učinak amlodipina/valsartana bio je održan tijekom više od jedne godine. Nagli prekid primjene amlodipina/valsartana nije bio povezan s naglim povišenjem krvnog tlaka.

Dob, spol, rasa ili indeks tjelesne mase (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) nisu utjecali na odgovor na amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan nije ispitivan ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom. Valsartan je ispitivan u bolesnika nakon infarkta miokarda i u bolesnika sa zatajivanjem srca. Amlodipin je ispitivan u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je zbog direktnog relaksirajućeg učinka na glatki mišić krvnih žila, što uzrokuje smanjenje periferne vaskularne rezistencije i krvnog tlaka. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže i na dihidropiridinska i na ne-dihidropiridinska vezna mjesta. Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih iona kalcija u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije, što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog doziranja.

Koncentracije u plazmi koreliraju s učinkom i u mladih i u starijih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijasbolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u zdravih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom, nisu opaženi štetni učinci vezani uz elektrokardiografske parametre.

Primjena u hipertenzivnih bolesnika

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola i smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno i antilipidno liječenje u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili stariji randomizirano je u terapijske skupine i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Valsartan je aktivan, potentan i specifičan antagonist angiotenzin II receptora pri peroralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT₁, odgovornu za poznata djelovanja angiotenzina II. Povišene razine angiotenzina II u plazmi, nakon blokade AT₁ receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokiran podtip AT₂ receptora, što, čini se, djeluje kao protuteža učinku AT₁ receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalnu agonističku aktivnost na AT₁ receptor te ima znatno veći afinitet za AT₁ receptor (oko 20 000 puta) nego za AT₂ receptor.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstance P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljanjem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja bila je značajno (p <0,05) niža u bolesnika liječenih valsartanom, nego u onih liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkom ispitivanju bolesnika s anamnezom suhog kašlja tijekom terapije ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom (p <0,05). Valsartan se ne veže niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tijekom ponovljene primjene, maksimalno se sniženje krvnog tlaka s bilo kojom dozom općenito se postiže unutar 2-4 tjedna te se održava tijekom dugotrajne terapije. Nagli prekid liječenja valsartanom nije bio povezan s pojavom povratne hipertenzije ili drugih klinički štetnih događaja.

Ostalo: dvostruka blokada RAAS

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s ARB-ovima.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4).

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili ARB-om u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Linearnost

Amlodipin i valsartan pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Amlodipin/Valsartan

Nakon peroralne primjene amlodipina/valsartana, vršne koncentracije amlodipina i valsartana u plazmi postižu se u 3 odnosno 6–8 sati. Brzina i opseg apsorpcije amlodipina/valsartana jednaki su bioraspoloživosti valsartana i amlodipina kada se primjenjuju kao pojedinačne tablete.

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se u 6–12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je izračunata između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se u otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Amlodipin se u velikoj mjeri (otprilike 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita.

Eliminacija

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s poluvijekom eliminacije od otprilike 30 do 50 sati. Stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon kontinuirane primjene tijekom 7–8 dana. Mokraćom se izlučuje deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Valsartan

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u 2–4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% i vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, to smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94–97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je identificiran hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladim i starijih bolesnika. U starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod krivulje (AUC) i poluvijeka eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladim osoba, te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina. Kao što se i očekuje za lijek čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

Oštećenje jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za

otprilike 40–60%. U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom bolešću jetre, izloženost (mjereno AUC vrijednostima) valsartanu u prosjeku je dva puta veća od one u zdravih dobrovoljaca (odgovarajuće uspoređenim s obzirom na dob, spol i težinu). U bolesnika s bolešću jetre nužan je oprez (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amlodipin/Valsartan

Nuspojave opažene u ispitivanjima na životinjama, s mogućim kliničkim značajem, bile su sljedeće: Histopatološki znakovi upale žljezdanog epitela želuca viđeni su u mužjaka štakora pri izloženosti od oko 1,9 (valsartan) i 2,6 (amlodipin) puta većima od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Pri višim izloženostima, nastale su ulceracije i erozije sluznice želuca i u ženki i u mužjaka. Slične promjene su također viđene u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5–11,0 puta veća od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana).

Nađena je povećana incidencija i težina bazofilije/hijalinizacije bubrežnih tubula, dilatacija i odljeva, kao i intersticijska limfocitna upala te medijalna hipertrofija arteriola pri izloženosti 8–13 (valsartan) i 7–8 (amlodipin) puta višim od izloženosti kliničkim dozama od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Slične su promjene nađene i u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5–11,0 puta viša od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja štakora, zamjećene su povećane incidencije dilatacije uretera, malformiranih sternebra, te neosificiranih falangi prednjih šapa pri izloženosti oko 12 (valsartan) i 10 (amlodipin) puta višoj od izloženosti kliničkim dozama od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Dilatirani ureteri također su nađeni u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 12 puta veća od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana). U ovom su ispitivanju nađeni tek skromni znakovi materinske toksičnosti (umjereno smanjenje tjelesne težine). Razina bez uočenih učinaka na razvojne poremećaje opažena je kod 3- (valsartan) i 4- (amlodipin) puta veće izloženosti od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a).

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti pojedinačnih komponenti.

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta* više od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipin bezilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutogeneza

Štakori i miševi koji su dvije godine primali amlodipin s hranom u koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnog doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakav dokaz kancerogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore jednaka dvostrukoj,* najvišoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakve učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma.

* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Valsartan

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6). Takve doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike su 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) u štakora su uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i dokazale promjene u hemodinamici bubrega (lagano povišena ureja u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U marmoseta su pri usporedivim dozama promjene bile slične iako teže, osobito u bubrezima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju uključujući povišenu ureju u krvi i kreatinin.

Hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
krospovidon
magnezijev stearat
koloidni bezvodni silicijev dioksid

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000
talk
žuti željezov oksid (E172)

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
krosповidon
magnezijev stearat
koloidni bezvodni silicijev dioksid
žuti željezov oksid

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000
talk
žuti željezov oksid (E172)

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
krosповidon
magnezijev stearat
koloidni bezvodni silicijev dioksid

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000
talk
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
crni željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Bočice nakon prvog otvaranja:

Iskoristiti u roku od 100 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE blisteri.

Veličine pakiranja: 14, 28, 56, 98 filmom obloženih tableta i 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 filmom obložena tableta.

Bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena sa zalijepljenim aluminijskim zaštitnim pokrovom i s bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem.

Veličine pakiranja: 28, 56 ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujak 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. siječnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Mađarska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove,
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOČICU I BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

Blister:

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
14x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
28x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
30x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
56x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
90x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
98x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)

Bočica:

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Za bočice: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

amlodipin/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOČICU I BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

Blister:

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
14x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
28x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
30x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
56x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
90x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
98x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)

Bočica:

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Za bočice: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

amlodipin/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOČICU I BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

Blister:

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
14x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
28x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
30x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
56x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
90x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)
98x1 filmom obložena tableta (jedinična doza)

Bočica:

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Za bočice: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

amlodipin/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta.

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Datum otvaranja: _____

Datum bacanja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
amlodipin/valsartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Amlodipin/Valsartan Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan
3. Kako uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Amlodipin/Valsartan Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Amlodipin/Valsartan Mylan i za što se koristi

Amlodipin/Valsartan Mylan tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se zovu amlodipin i valsartan. Obje tvari pomažu u kontroli povišenog krvnog tlaka.

- Amlodipin pripada skupini tvari koje se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin sprečava ulazak kalcija u stijenku krvne žile i tako sprečava sužavanje krvne žile.
- Valsartan pripada skupini tvari koje se nazivaju „antagonisti angiotenzin II receptora“. Angiotenzin II se stvara u tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila te na taj način povećava krvni tlak. Valsartan djeluje tako što blokira učinak angiotenzina II.

To znači da oba ova lijeka pomažu u sprečavanju sužavanja krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Amlodipin/Valsartan Mylan se primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka u odraslih osoba čiji krvni tlak nije dovoljno kontroliran bilo samo amlodipinom ili samo valsartanom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan

Nemojte uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan:

- ako ste alergični na amlodipin ili neki drugi blokator kalcijevih kanala. To može uključivati svrbež, crvenilo kože ili otežano disanje.
- ako ste alergični na valsartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan.
- ako imate teške probleme s jetrom ili probleme sa žuču, poput bilijarne ciroze ili kolestaze.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Također je bolje izbjegavati Amlodipin/Valsartan Mylan u ranoj trudnoći, vidjeti dio Trudnoća).
- ako imate jako nizak krvni tlak (hipotenzija).
- ako imate suženje aortnog zaliska (stenoza aorte) ili kardiogeni šok (stanje u kojem Vaše srce ne može opskrbiti tijelo dovoljnom količinom krvi).
- ako patite od zatajivanja srca nakon srčanog udara.

- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, nemojte uzeti Amlodipin/Valsartan Mylan i obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Amlodipin/Valsartan Mylan:

- ako ste bili bolesni (povraćanje ili proljev).
- ako imate probleme s jetrom ili bubrežima.
- ako Vam je presađen bubreg ili ako Vam je rečeno da imate suženje bubrežnih arterija.
- ako bolujete od stanja koje utječe na nadbubrežne žlijezde, a naziva se „primarni hiperaldosteronizam“.
- ako ste imali zatajivanje srca ili ste doživjeli srčani udar. Pridržavajte se pažljivo uputa svog liječnika o početnoj dozi. Liječnik može također provjeriti funkciju Vaših bubrega.
- ako Vam je liječnik rekao da imate suženje srčanih zalistaka (zvano „aortalna ili mitralna stenoza“) ili da je debljina vašeg srčanog mišića nenormalno povećana (zvano „opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija“).
- ako ste uočili pojavu oticanja, osobito lica i grla, dok ste uzimali druge lijekove (uključujući inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima). Ako dobijete ove simptome, prekinite uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan i odmah se javite svom liječniku. Nemojte više nikad uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan.
- ako imate probleme s bubrežima, kada je smanjena opskrba bubrega krvlju (stenoza bubrežne arterije)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije uzimanja Amlodipin/Valsartan Mylan.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju koristiti djeca i adolescenti (ispod 18 godina starosti).

Drugi lijekovi i Amlodipin/Valsartan Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima ćete možda morati prekinuti uzimati jedan od lijekova. To se posebno odnosi na lijekove koji su niže navedeni:

- ACE inhibitori ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan“ i „Upozorenja i mjere opreza“);
- diuretici (vrsta lijeka koja se naziva i „tablete za mokrenje“ koje povećavaju količinu mokraće koju proizvodite);
- litij (lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta depresije);
- diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija;
- određene vrste lijekova protiv bolova koji se nazivaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi) ili selektivnim inhibitorima ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori). Liječnik će Vam možda provjeriti i bubrežnu funkciju;
- antikonvulzivni lijekovi (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon);
- gospina trava;

- nitroglicerini i drugi nitrati, ili drugi lijekovi koji se nazivaju „vazodilatatori“;
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV infekcije/SIDA (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (npr. rifampicin, eritromicin, klaritromicin, talitromicin);
- verapamil, diltiazem (lijekovi za srce);
- simvastatin (lijekovi koji se koriste za kontrolu visokih razina kolesterola);
- dantrolen (infuzija za teške poremećaje tjelesne temperature);
- lijekovi koji se koriste kao zaštita od odbacivanja transplantata (ciklosporin).

Amlodipin/Valsartan Mylan s hranom i pićem

Bolesnici koji uzimaju Amlodipin/Valsartan Mylan ne smiju konzumirati grejp ili sok od grejpa. Grejp i sok od grejpa u nekih bolesnika može dovesti do povećanja razina djelatne tvari amlodipina u krvi, što može uzrokovati neočekivano pojačani učinak lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan na snižavanje krvnog tlaka.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan prije trudnoće ili čim saznate da ste trudni te će Vas savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan. Amlodipin/Valsartan Mylan se ne preporučuje u ranoj trudnoći (prva 3 mjeseca) te se ne smije uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate početi dojiti.

Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama.

Amlodipin/Valsartan Mylan se ne preporučuje majkama koje doje, a ako želite dojiti liječnik Vam može odabrati drugo liječenje, posebno ako je Vaše dijete novorođenče ili je prijevremeno rođeno.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. To može utjecati na Vašu sposobnost koncentracije. Stoga, ako niste sigurni kako će ovaj lijek djelovati na Vas, nemojte voziti, upravljati strojevima ili se baviti drugim aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju.

3. Kako uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni. To će Vam pomoći u postizanju najboljih rezultata i smanjenju rizika od nuspojava.

Uobičajena doza lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan je jedna tableta na dan.

- Savjetuje se uzimanje lijeka svakoga dana po mogućnosti u isto vrijeme.
- Progutajte tablete s čašom vode.
- Amlodipin/Valsartan Mylan možete uzimati s hranom ili bez nje. Ne uzimajte Amlodipin/Valsartan Mylan s grejpom ili sokom od grejpa.

Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik Vam može predložiti višu ili nižu jačinu.

Nemojte prekoračiti propisanu dozu.

Amlodipin/Valsartan Mylan i starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Vaš liječnik treba oprezno postupati kod povećavanja doze.

Ako uzmete više lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše tableta lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan, odmah se posavjetujte s liječnikom. U plućima se može nakupiti višak tekućine (plućni edem) te uzrokovati nedostatak zraka koji se može razviti do 24-48 sati nakon uzimanja lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Amlodipin/Valsartan Mylan

Ako zaboravite uzeti ovaj lijek, uzmite ga čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Međutim, ako je već blizu vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Amlodipin/Valsartan Mylan

Prestanak liječenja lijekom Amlodipin/Valsartan Mylan može dovesti do pogoršanja bolesti od koje bolujete. Nemojte prestati uzimati lijek osim po uputi liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati neodgodivo liječenje:

Nekoliko bolesnika je imalo ove ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba). **Ako se dogodi nešto od sljedećeg, odmah obavijestite svog liječnika:**

Alergijska reakcija sa simptomima poput osipa, svrbeža, oticanja lica ili usnica ili jezika, teškoće pri disanju, niski krvni tlak (osjećaj nesvjestice, ošamućenost).

Ostale moguće nuspojave lijeka Amlodipin/Valsartan Mylan:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Influenca (gripa); začepljen nos, grlobolja i osjećaj nelagode pri gutanju; glavobolja; oticanje ruku, šaka, nogu, gležnjeva ili stopala; umor; astenija (slabost); crvenilo i osjećaj topline u licu i/ili vratu; niska razina kalija u krvi.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Omaglica; mučnina i bol u trbuhu; suha usta; omamljenost, trnci ili obamrlost šaka ili stopala; vrtoglavica; ubrzani otkucaji srca, uključujući osjećaj lupanja srca; omaglica kod ustajanja; kašalj; proljev; zatvor; kožni osip, crvenilo kože; oticanje zglobova, bol u leđima; bol u zglobovima; gubitak apetita; visoka razina kalcija u krvi; visoka razina lipida u plazmi; visoka razina mokraćne kiseline u krvi; niska razina natrija u krvi; poremećaj koordinacije; oštećenje vida; grlobolja.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Osjećaj tjeskobe; zvonjava u ušima (tinitus); nesvjestica; pojačano mokrenje ili pojačan nagon na mokrenje; nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije; osjećaj težine; niski krvni tlak sa simptomima poput omaglice, omamljenosti; pojačanog znojenja; kožni osip po čitavom tijelu; svrbež; grč mišića; poremećaj vida.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas pojavi u teškom obliku, obavijestite svog liječnika.

Prijavljene nuspojave s amlodipinom ili valsartanom primijenjenima samostalno ili uopće nisu opažene s lijekom Amlodipin/Valsartan Mylan ili su opažene s većom učestalošću nego s lijekom Amlodipin/Valsartan Mylan:

Amlodipin

Odmah se javite liječniku ako osjetite bilo koju od sljedećih vrlo rijetkih, teških nuspojava nakon uzimanja ovog lijeka:

- Iznenadno piskanje pri disanju, bol u prsima, nedostatak zraka ili otežano disanje.
- Oticanje očnih kapaka, lica ili usnica.
- Oticanje jezika i grla koje uzrokuje velike teškoće pri disanju.
- Teške kožne reakcije, uključujući intenzivan kožni osip, koprivnjaču, crvenilo kože po čitavom tijelu, jaki svrbež, stvaranje mjehurića, ljuštenje i oticanje kože, upalu sluznica (Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu) ili druge alergijske reakcije.
- Srčani udar, nepravilan rad srca.
- Upalu gušterače, koja može uzrokovati jake bolove u trbuhu i leđima pri čemu se bolesnik općenito osjeća vrlo loše.

Prijavljene su sljedeće nuspojave. Ako Vam bilo koja od ovih nuspojava stvara probleme ili ako one potraju dulje od jednog tjedna, obratite se svojem liječniku.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Omaglica; umor; pospanost; palpitacije (svijest o radu Vašeg srca); crvenilo uz osjećaj vrućine; oticanje gležnjeva (edem); bol u trbuhu, mučnina.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Promjene raspoloženja, tjeskoba, depresija, pospanost, drhtanje, poremećaji okusa, nesvjestica, gubitak osjećaja boli; poremećaji vida, oštećenje vida, zvonjava u ušima; niski krvni tlak; kihanje/curenje iz nosa uzrokovano upalom sluznice nosa (rinitis); loša probava, povraćanje; ispadanje kose; pojačano znojenje; svrbljiva koža; osip; promjena boje kože; poremećaj mokrenja; pojačana potreba za mokrenjem noću; povećan broj mokrenja, nemogućnost postizanja erekcije; nelagoda ili povećanje dojki u muškaraca; bol; loše osjećanje; osjećaj slabosti; bol u mišićima; grčevi u mišićima; spazam mišića; bol u leđima; bol u zglobovima; povećanje ili smanjenje tjelesne težine; promijenjene navike pražnjenja crijeva; proljev; suha usta; bol u prsima.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Smetenost.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

Smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj krvnih pločica što može rezultirati stvaranjem neuobičajenih modrica ili lakog krvarenja (oštećenje crvenih krvnih stanica); povišen šećer u krvi (hiperglikemija), oticanje desni, nadutost u trbuhu (gastritis), nepravilna jetrena funkcija, upala jetre (hepatitis), žutilo kože (žutica), povišeni jetreni enzimi što može imati učinak na neke medicinske testove, povećana napetost mišića, upala krvnih žila često s kožnim osipom, osjetljivost na svjetlost; poremećaji koji kombiniraju krutost, nevoljno drhtanje i/ili poremećaje kretanja, oštećenje živaca; kašalj.

Valsartan

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Vrtoglavica, umor

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica, smanjenje broja krvnih pločica, vrućica, grlobolja ili ranice u ustima zbog infekcija, spontano krvarenje ili stvaranje modrica, visoka razina kalija u krvi,

visoka razina kreatinina u krvi, poremećeni nalazi testova jetrene funkcije, smanjene funkcije bubrega i jako smanjene funkcije bubrega, oticanje uglavnom lica i grla, bol u mišićima, osip, ljubičasto-crvene pjege, vrućica, svrbež, alergijska reakcija; stvaranje mjehura na koži (znak stanja koje se zove bulozni dermatitis).

Ako osjetite bilo što od navedenog, odmah obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Amlodipin/Valsartan Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Za bočice: nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 100 dana.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Amlodipin/Valsartan Mylan sadrži

Djelatne tvari u lijeku Amlodipin/Valsartan Mylan su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata) i valsartan.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina i 80 mg valsartana.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 8000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina i 160 mg valsartana.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 8000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina i 160 mg valsartana.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 8000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172).

Kako Amlodipin/Valsartan Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tablete su svjetložute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom „AV1“ na jednoj strani i „M“ na drugoj strani.

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Amlodipin/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg tablete su žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „AV2“ na jednoj strani i „M“ na drugoj strani.

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Amlodipin/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg tablete su svjetlosmeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „AV3“ na jednoj strani i „M“ na drugoj strani.

Amlodipin/Valsartan Mylan je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta. Sva pakiranja su dostupna s perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze; pakiranja od 14, 28, 56 i 98 tableta dostupna su i sa standardnim blisterima.

Amlodipin/Valsartan Mylan dostupan je i u bočicama koje sadrže 28, 56 ili 98 tableta.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +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

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

Viatriis AS

Tlf: + 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

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.