

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 80 mg valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Lys gul, rund, bikonveks filmdrasjert tablett ca. 9 mm i diameter, merket med "AV1" på den ene siden og "M" på den andre.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett ca. 15,6 mm × 7,8 mm, merket "AV2" på den ene siden og "M" på den andre.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Lys brun, oval, bikonveks filmdrasjert tablett ca. 15,6 mm × 7,8 mm, merket "AV3" på den ene siden og "M" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon.

Amlodipine/Valsartan Mylan er indisert til voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med amlodipin eller valsartan som monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Amlodipine/Valsartan Mylan er én tablett daglig.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kan administreres til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg alene.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kan administreres til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg alene.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kan administreres til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg alene eller med Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Individuell dosetitrering med de enkelte komponentene (dvs. amlodipin og valsartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon kan vurderes når det er klinisk hensiktsmessig.

Pasienter som får valsartan og amlodipin som separate tabletter/kapsler kan for enkelhets skyld bytte til Amlodipine/Valsartan Mylan som inneholder samme dose av de enkelte komponentene.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Kliniske data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke tilgjengelig.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Overvåking av kaliumnivå og kreatinin anbefales ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Amlodipin/valsartan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når amlodipin/valsartan administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller obstruktive gallesykdommer (se pkt. 4.4). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan. Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastslått. Ved bytte til amlodipin eller amlodipin/valsartan hos egnede hypertensive pasienter (se pkt. 4.1) med nedsatt leverfunksjon, bør den laveste tilgjengelige dosen av henholdsvis amlodipin monoterapi eller av amlodipinkomponenten brukes.

Eldre (≥ 65 år)

Forsiktighet må utvises ved doseøkning hos eldre pasienter. Ved bytte til amlodipin eller amlodipin/valsartan hos egnede eldre hypertensive pasienter (se pkt. 4.1), bør den laveste tilgjengelige dosen av henholdsvis amlodipin monoterapi eller av amlodipinkomponenten brukes.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av amlodipin/valsartan hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Det anbefales å ta Amlodipine/Valsartan Mylan sammen med litt vann. Legemidlet kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, dihydropyridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Samtidig bruk av Amlodipine/Valsartan Mylan og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/minutt/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Utløpsobstruksjon i venstre ventrikel (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og alvorlig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise har ikke blitt fastslått.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRA stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

I placebokontrollerte studier ble det observert uttalt hypotensjon hos 0,4 % av pasientene med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med amlodipin/valsartan. Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med aktivert renin-angiotensinsystem (f.eks. pasienter med væske- og/eller saltmangel som behandles med høye doser diuretika) som får angiotensin-reseptor-blokkere. Det anbefales at denne tilstanden korrigeres før administrering av amlodipin/valsartan, eller at det foretas en nøye medisinsk oppfølging ved behandlingsstart.

Dersom hypotensjon forekommer med amlodipin/valsartan, bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

Hyperkalemi

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin), og kaliumnivået bør kontrolleres hyppig.

Nyrearteriestenose

Amlodipin/valsartan bør brukes med forsiktighet ved behandling av hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre siden blodurea og serumkreatinin kan øke hos slike pasienter.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av amlodipin/valsartan hos pasienter som nylig har gjennomgått en nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen. Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-verdier er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseringsanbefalinger er ikke fastslått. Spesiell forsiktighet bør utvises når amlodipin/valsartan administreres til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon eller obstruktive gallesykdommer.

Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av amlodipin/valsartan er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR > 30 ml/minutt/1,73 m²). Overvåking av kaliumnivå og kreatinin anbefales ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin II-antagonisten valsartan, fordi renin-angiotensinsystemet er påvirket av primærsykdommen.

Angioødem

Angioødem, inkludert hevelse av strupehode og glottis, som forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, er rapportert hos pasienter behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene hadde tidligere fått angioødem ved bruk av andre legemidler, inkludert angiotensin-konverterende enzymhemmere (ACE-hemmere). Amlodipin/valsartan skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og bør ikke readministreres.

Hjertesvikt/tidligere hjerteinfarkt

Som følge av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan det oppstå endringer i nyrefunksjonen hos utsatte pasienter. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, hvor nyrefunksjonen kan være avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hemmere og angiotensin-reseptorantagonister vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi, og (i sjeldne tilfeller) akutt nyresvikt og/eller død. Tilsvarende er rapportert for valsartan. Utredning av pasienter med hjertesvikt eller tidligere hjerteinfarkt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon.

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin hos pasienter med hjertesvikt NYHA (New York Heart Association Classification) klasse III og IV og av ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin forbundet med et økt antall tilfeller av lungeødem, til tross for at det ikke ble sett signifikant forskjell i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo.

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Aorta- og mitralklaffstenose

I likhet med andre vasodilatorer må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med mitralklaffstenose eller signifikant aortastenose som ikke er alvorlig.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister (ARBs) eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, ARBs eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og ARBs bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Amlodipin/valsartan er ikke undersøkt hos andre populasjoner enn hypertensive pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som er vanlig for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Hva som må tas hensyn til ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Den blodtrykkssenkende effekten av kombinasjonen kan øke ved samtidig bruk av vanlig brukte antihypertensiva (f.eks. alfablokkere, diuretika) samt andre legemidler som kan gi blodtrykkssenkning som bivirkning (f.eks. trisykliske antidepressiva, alfablokkere til behandling av benign prostatahyperplasi).

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk anbefales ikke

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan føre til en betydelig økning i eksponeringen for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk overvåking og dosejustering kan derfor være nødvendig.

CYP3A4-indusere (antikonvulsiva [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Ved samtidig administrasjon av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatin

Samtidig administrering av gjentatte doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg ga en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales å begrense simvastatindosen til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Dantrolen (infusjon)

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt å unngå samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Hva som må tas hensyn til ved samtidig bruk

Annet

I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Interaksjoner forbundet med valsartan

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig administrering av litium og angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan. Nøye overvåking av serumlitiumnivåene er derfor anbefalt ved samtidig bruk. Risikoen for litiumtoksisitet kan antagelig øke ytterligere ved bruk av et diuretika sammen med amlodipin/valsartan.

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået

Kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået skal forskrives sammen med valsartan.

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin-II-antagonister administreres samtidig med NSAIDs kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjon ved behandlingsstart, samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)

Resultater fra en studie *in vitro* med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig administrering av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

Dobbel blokade av RAAS med angiotensin II-reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, ARBs eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Annet

Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amlodipin

Sikkerhet av amlodipin ved graviditet er ikke fastslått hos mennesker. I dyrestudier ble reproduksjonstoksisitet observert ved høye doser (se pkt. 5.3). Bruk under graviditet anbefales bare hvis det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Valsartan

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRA) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av AIIRA kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AIIRA, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AIIRA anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AIIRA stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AIIRA i løpet andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket beindannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRA i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AIIRA under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Amlodipin skiller ut i morsmelk. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet er estimert med et interkvartil område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin/valsartan på spedbarn er ukjent. Det er ingen dokumentasjon tilgjengelig vedrørende bruk av amlodipin/valsartan ved amming. Amlodipine/Valsartan Mylan anbefales derfor ikke ved amming, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil, spesielt ved amming av nyfødte eller premature spedbarn.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier med amlodipin/valsartan med hensyn til fertilitet.

Valsartan

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotte ved orale doser på opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Amlodipin

Reversible biokjemiske endringer i sædcellehodet er rapportert hos enkelte pasienter behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie hos rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som bruker amlodipin/valsartan og kjører bil eller bruker maskiner bør ta hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan oppstå.

Amlodipin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker amlodipin får svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være svekket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til amlodipin/valsartan har blitt vurdert i fem kontrollerte kliniske studier med 5175 pasienter, hvorav 2613 fikk valsartan i kombinasjon med amlodipin. Følgende bivirkninger ble funnet å være de hyppigst forekommende, eller de mest signifikante eller alvorlige: Nasofaryngitt, influensa, hypersensitivitet, hodepine, synkope, ortostatisk hypotensjon, ødem, pitting ødem, ansiktsødem, perifert ødem, fatigue, rødming, asteni og hetetokter.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er rangert i henhold til frekvens og med følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Vanlige	--	--
	Influensa	Vanlige	--	--
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--
	Nøytropeni	--	--	Ikke kjent
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--
	Hypokalemi	Vanlige	--	--
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	Mindre vanlige	--
	Angst	Sjeldne	--	--
	Insomni/søvnforstyrrelser	--	Mindre vanlige	--
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--
	Forvirring	--	Sjeldne	--
Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--
	Svimmelhet	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Postural svimmelhet	Mindre vanlige	--	--
	Endret smakssans	--	Mindre vanlige	--
	Ekstrapyramidale lidelser	--	Ikke kjent	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Perifer nevropati, nevropati	--	Svært sjeldne	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Synkope	--	Mindre vanlige	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanlige	--
	Øyesykdommer	Synsforstyrrelser	Sjeldne	Mindre vanlige
Nedsatt syn		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Synkope	Sjeldne	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--
	Hypotensjon	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorgane r, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige
	Dyspné	--	Mindre vanlige	--
	Faryngolaryngal smerte	Mindre vanlige	--	--
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalt ubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--
	Forstoppelse	Mindre vanlige	--	--
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Munntørret	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Dyspepsi	--	Mindre vanlige	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--
	Gingival hyperplasi	--	Svært sjeldne	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--
	Oppkast	--	Mindre vanlige	--
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonstester, inkludert økning av bilirubin i blodet	--	Svært sjeldne*	Ikke kjent
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Bulløs dermatitt	--	--	Ikke kjent
	Erytem	Mindre vanlige	--	--
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--
	Eksantem	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Hyperhidrose	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Fotosensivitetsreaksjoner	--	Mindre vanlige	--
	Kløe	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Purpura	--	Mindre vanlige	--
	Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--
	Eksfoliativ dermatitt	--	Svært sjeldne	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Svært sjeldne	--
	Toksisk epidermal nekrolyse	--	Ikke kjent	--
Quinckes ødem	--	Svært sjeldne	--	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Ryggsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Leddhevelser	Mindre vanlige	--	--
	Muskelspaser	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Myalgi	--	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Ankelhevelse	--	Vanlige	--
	Tunghetsfølelse	Sjeldne	--	--

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Sykdommer i nyre og urinveier	Økning av kreatinin i blodet	--	--	Ikke kjent
	Vannlatingsproblemer	--	Mindre vanlige	--
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--
	Hyppig vannlating	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Polyuri	Sjeldne	--	--
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	--	Mindre vanlige	--
	Erekttil dysfunksjon	Sjeldne	--	--
	Gynekomasti	--	Mindre vanlige	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste det	Asteni	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ubehag, sykdomsfølelse	--	Mindre vanlige	--
	Fatigue	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Ansiktsødem	Vanlige	--	--
	Rødming, hetetokter	Vanlige	--	--
	Ikke-kardiale brystmerter	--	Mindre vanlige	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--
	Perifert ødem	Vanlige	--	--
	Smerter	--	Mindre vanlige	--
	Pitting ødem	Vanlige	--	--
Undersøkelser	Økning av kalium i blodet	--	--	Ikke kjent
	Vektøkning	--	Mindre vanlige	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--

* Oftest sammen med kolestase

Ytterligere informasjon om kombinasjonen

Forekomsten av perifert ødem, en kjent bivirkning av amlodipin, var generelt sett lavere hos pasienter som fikk kombinasjonen amlodipin/valsartan sammenlignet med de som fikk amlodipin alene. I dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier var forekomsten av perifert ødem ved ulike doser som følger:

Andel pasienter som fikk perifert ødem (i %)		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

Gjennomsnittlig forekomst av perifert ødem, jevnt vektet for alle doser av kombinasjonen amlodipin/valsartan, var på 5,1%.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert for én av enkeltkomponentene (amlodipin eller valsartan) kan også være potensielle bivirkninger av amlodipin/valsartan, til tross for at de ikke er observert i kliniske studier eller i perioden etter markedsføring.

Amlodipin

Vanlige

Søvnighet, svimmelhet, palpitasjoner, abdominalsmerter, kvalme, ankelhevelser.

Mindre

Søvnløshet, humørforandringer (inkludert angst), depresjon, tremor,

vanlige

smaksforstyrrelser, synkope, hypoestesi, synsforstyrrelser (inkludert diplopi), tinnitus, hypotensjon, dyspné, rhinitt, oppkast, dyspepsi, alopeci, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose, kløe, eksantem, myalgi, muskeltremor, smerter, vannlatingsforstyrrelser, økt vannlatingsfrekvens, impotens, gynekomasti, brystmerter, malaise, vektøkning, vektreduksjon.

Sjeldne

Forvirring.

Svært sjeldne

Leukocytopeni, trombocytopeni, allergiske reaksjoner, hyperglykemi, hypertoni, perifer nevropati, hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer), vaskulitt, pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi, hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzym*, angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet.

Ikke kjent

Toksisk epidermal nekrolyse

* oftest sammen med kolestase

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

Valsartan

Ikke kjent

Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, nøytropeni, trombocytopeni, økt serumkalium, forhøyede leverfunksjonsverdier inkludert økt serumbilirubin, nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin, angioødem, myalgi, vaskulitt, overfølsomhet inkludert serumsyke.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av amlodipin/valsartan. Det viktigste symptomet på overdosering med valsartan er muligens uttalt hypotensjon med svimmelhet. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon, og muligens refleks takykardi. Markant og potensielt forlenget systemisk hypotensjon inkludert sjokk med fatalt utfall er rapportert.

Ikke-kardiogent lungeødem er i sjeldne tilfeller blitt rapportert som en konsekvens av overdosering av amlodipin, og kan opptre med en forsinket debut (24-48 timer etter inntak) og kreve ventilasjonsstøtte. Tidlige resuscitasjonstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjertevolum kan være utløsende faktorer.

Behandling

Induksjon av brekninger eller magetømming kan vurderes dersom inntaket har skjedd nylig. Administrering av aktivt kull hos friske frivillige umiddelbart eller inntil to timer etter inntak av amlodipin er vist å redusere absorpsjonen av amlodipin signifikant. Klinisk signifikant hypotensjon pga. overdosering med amlodipin/valsartan krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig overvåking av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Det er ikke sannsynlig at valsartan og amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-reseptorblokkere (ARBs), kombinasjoner; angiotensin II-reseptorblokkere (ARBs) og kalsiumkanal blokkere, ATC-kode: C09D B01

Amlodipine/Valsartan Mylan kombinerer to antihypertensive virkestoff med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister og valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin II-antagonister. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt og gir større blodtryksreduksjon enn de enkelte komponentene alene.

Amlodipin/Valsartan

Kombinasjonen amlodipin og valsartan gir en doserelatert, additiv blodtryksreduksjon innenfor det terapeutiske doseintervallet. Den antihypertensive effekten av en enkeltdose av kombinasjonen vedvarte i 24 timer.

Placebokontrollerte studier

Mer enn 1400 hypertensive pasienter fikk amlodipin/valsartan én gang daglig i to placebokontrollerte studier. Voksne med mild til moderat, ukomplisert essensiell hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk ≥ 95 og < 110 mmHg) ble inkludert i studien. Pasienter med høy kardiovaskulær risiko (hjertesvikt, diabetes type I og dårlig kontrollert diabetes type II og hjerteinfarkt eller slag i løpet av det siste året) ble ekskludert.

Studier med aktiv kontroll hos pasienter som ikke responderte på monoterapi

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind studie med aktiv kontroll og med parallelle behandlingsgrupper med pasienter som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt med valsartan 160 mg, ble blodtrykket normalisert ("trough" sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ved studieslutt) hos 75 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg og hos 62 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, sammenlignet med 53 % av pasientene som fortsatte behandlingen med valsartan 160 mg. Tillegg av amlodipin 10 mg og 5 mg ga en ytterligere systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 6,0/4,8 mmHg og 3,9/2,9 mmHg, sammenlignet med pasienter som fortsatte behandlingen med valsartan 160 mg alene.

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind, studie med aktiv kontroll og med parallelle behandlingsgrupper med pasienter som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt med amlodipin 10 mg, ble blodtrykket normalisert ("trough" sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ved studieslutt) hos 78 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, sammenlignet med 67 % av pasientene som fortsatte behandlingen med amlodipin 10 mg. Tillegg av valsartan 160 mg ga en ytterligere

systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på 2,9/2,1 mmHg, sammenlignet med pasienter som fortsatte behandlingen med amlodipin 10 mg alene.

Amlodipin/valsartan ble også undersøkt i en studie med aktiv kontroll med 130 pasienter med hypertensjon, gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk ≥ 110 mmHg og < 120 mmHg. I denne studien (blodtrykk ved baseline var 171/113 mmHg) ble sittende blodtrykk redusert med 36/29 mmHg med amlodipin/valsartanregime på 5 mg/160 mg, som ble titrert til 10 mg/160 mg. Til sammenligning ble sittende blodtrykk redusert med 32/28 mmHg med lisinopril/hydroklortiazidregime på 10 mg/12,5 mg, som ble titrert til 20 mg/12,5 mg.

I to langtids oppfølgingsstudier vedvarte effekten av amlodipin/valsartan i mer enn ett år. Brå seponering av amlodipin/valsartan har ikke blitt forbundet med rask blodtrykksøkning.

Alder, kjønn, etnisk tilhørighet eller kroppsmasseindeks (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) påvirket ikke responsen på amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan er ikke undersøkt hos andre populasjoner enn hypertensive pasienter. Valsartan er undersøkt hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt og hjertesvikt. Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumentert koronar hjertesykdom.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Amlodipine/Valsartan Mylan hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er forårsaket av en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata tyder på at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulære kalsiumioner inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon, forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtryksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjerterefrekvens eller plasmakatekolamin-nivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner samsvarer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin gi en reduksjon i renal vaskulær motstand, en økning i glomerulær filtrasjonshastighet og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

I likhet med andre kalsiumantagonister, har hemodynamiske målinger av hjerterefunksjon i hvile og ved anstrengelse (eller pacing) generelt vist en liten økning i "cardiac index" uten signifikant påvirkning av dP/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært forbundet med en negativ inotrop effekt ved administrering innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig administrering av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær ledning hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert endringer i elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere

behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter ≥ 55 år ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), diabetes type II (36,1 %), forhøyet HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller $< 0,906$ mmol/liter (11,6 %), venstre ventrikkelhypertrofi, diagnostisert ved hjelp av EKG eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) $p = 0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96, 95 % KI [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin II-reseptorantagonist. Det virker selektivt på AT_1 -reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av angiotensin II som følger etter en AT_1 -reseptorblokade med valsartan, kan stimulere ublokkerte AT_2 -reseptorsubtyper, noe som tilsynelatende motvirker effekten av AT_1 -reseptoren. Valsartan har ingen partiell agonistaktivitet på AT_1 -reseptoren, og har mye større (ca. 20 000 ganger) affinitet for AT_1 -reseptoren enn for AT_2 -reseptoren.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase II, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og bryter ned bradykinin. Ettersom det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det ikke sannsynlig at angiotensin II-antagonister vil bli forbundet med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med en ACE-hemmer, var insidensen av tørrhoste signifikant lavere ($p < 0,05$) hos pasienter behandlet med valsartan enn hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % vs. 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde fått tørrhoste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av personene som fikk valsartan og 19,0 % av personene som fikk et tiaziddiuretika hoste, sammenlignet med 68,5 % av de som fikk en ACE-hemmer ($p < 0,05$). Valsartan bindes ikke til eller blokkerer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige i den kardiovaskulære reguleringen.

Administrering av valsartan hos pasienter med hypertensjon fører til en reduksjon av blodtrykket uten at hjertefrekvensen påvirkes.

Hos de fleste pasienter oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtryksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter administrering av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt administrering vil maksimal blodtryksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker uansett dose, og effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Brå seponering av valsartan har ikke blitt forbundet med "rebound"-hypertensjon eller andre kliniske bivirkninger.

Annet: Dobbel blokada av RAAS

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en ARB ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og ARBs pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og ARBs bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en ARB hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linearitet

Amlodipin og valsartan har lineær farmakokinetikk.

Amlodipin/Valsartan

Etter oral administrering av amlodipin/valsartan oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan og amlodipin etter henholdsvis 3 og 6-8 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av amlodipin/valsartan tilsvarer biotilgjengeligheten til valsartan og amlodipin gitt som individuelle tabletter.

Amlodipin

Absorpsjon

Etter oral administrering av terapeutiske doser amlodipin alene oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til 64-80%. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 liter/kg. Studier *in vitro* med amlodipin har vist at ca. 97,5% av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren.

Eliminasjon

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30-50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Det utskilles 10 % uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter i urin.

Valsartan

Absorpsjon

Etter oral administrering av valsartan alene, oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter 2-4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Mat reduserer eksponeringen for valsartan (målt

som AUC) med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{\max}) med ca. 50 %, selv om valsartankonsentrasjonene er tilsvarende i gruppene med og uten matinntak fra ca. 8 timer etter dosering. Denne reduksjonen i AUC blir imidlertid ikke etterfulgt av en klinisk signifikant reduksjon i terapeutisk effekt, og valsartan kan derfor gis med eller uten mat.

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved steady state for valsartan etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke har utstrakt distribusjon i vev. Valsartan har høy proteinbinding til serumproteiner (94-97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon

Valsartan metaboliseres ikke i stor grad ettersom bare 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er påvist i lave konsentrasjoner i plasma (< 10 % av AUC for valsartan). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Valsartan viser multieksponensiell eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha}$ < 1 time og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 timer). Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 liter/time og renal clearance er 0,62 liter/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (yngre enn 18 år)

Det foreligger ingen farmakokinetiske data for den pediatriske populasjonen.

Eldre (≥ 65 år)

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er tilsvarende hos yngre og eldre pasienter. Amlodipin-clearance har en tendens til å avta hos eldre pasienter, noe som fører til økning av arealet under kurven (AUC) og eliminasjonshalveringstid. Gjennomsnittlig systemisk AUC for valsartan er 70 % høyere hos eldre sammenlignet med yngre, og derfor anbefales det å utvise forsiktighet ved doseøkning.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon. Som forventet for en substans hvor renal clearance utgjør kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen sammenheng mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan.

Nedsatt leverfunksjon

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for administrering av amlodipin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med leversykdom (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amlodipin/Valsartan

Følgende bivirkninger med mulig klinisk relevans er observert i dyrestudier:

Histopatologiske tegn på betennelse i kjertelmagen ble sett hos hannrotte ved en eksponering på ca. 1,9 (valsartan) og 2,6 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Ved høyere eksponeringer forekom sårdannelse og erosjoner i mageslimhinnen hos både hann- og hunnrotte. Tilsvarende forandringer ble også sett hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 8,5-11,0 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan).

En økt forekomst og alvorlighetsgrad av renal tubulær basofili/hyalinisering, dilasjon og sylindere samt interstitiell lymfocytinflammasjon og arteriolær medial hypertrofi ble funnet ved en eksponering på 8-13 (valsartan) og 7-8 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Tilsvarende forandringer er funnet hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 8,5-11,0 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan).

I en embryoføtal utviklingsstudie hos rotte ble det funnet økt forekomst av dilaterte urinledere, misdannet brystben og manglende forbening av forpotens falanger ved eksponering på ca. 12 (valsartan) og 10 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Dilaterte urinledere ble også funnet hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 12 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan). Det var kun beskjedne tegn på maternell toksisitet (moderat reduksjon av kroppsvekt) i denne studien. Den høyeste dosen observert uten negative effekter ("No-observed-effect-level") på utvikling ble observert ved 3 (valsartan) og 4 (amlodipin) ganger den kliniske eksponeringen (basert på AUC).

Det er ikke sett tegn på mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet for enkeltkomponentene.

Amlodipin

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødselstidspunkt, forlenget fødselsvarighet og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Reduksjon av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser på opptil 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie hos rotte, ble hannrotter behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager, med en dose som var sammenlignbar med human dose basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermietetthet og i antall modne spermatider og sertoliceller.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende*, og for rotte dobbelt* av maksimal anbefalt klinisk dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotte.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen legemiddelrelaterede effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Valsartan

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotte førte toksiske doser til morddyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotte (600 mg/kg/dag) er ca. 18 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m² (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved prekliniske sikkerhetsstudier hos rotte ga høye doser valsartan (200-600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og holdepunkter for endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet blodureanitrogen og renal tubulær hyperplasi og

basofili hos hannrotte). Disse dosene hos rotte (200-600 mg/kg dag) er ca. 6-18 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m² (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var tilsvarende, men mer uttalte hos silkeaper enn hos rotte ved sammenlignbar dosering, spesielt i nyrene hvor endringene førte til nefropati, inkludert forhøyet blodureanitrogen og kreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeape. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika

Drasjering

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol 8000
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika
Jernoksid, gult (E 172)

Drasjering

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Makrogol 8000
Talkum
Jernoksid, gult (E 172)

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika

Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol 8000

Talkum

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Boks:

Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere av PVC/PCTFE.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56, 98 filmdrasjerte tabletter, og 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Hvit boks i polyetylen med høy tetthet (HDPE) med et hvitt, ugjennomsiktig polypropylenlokk med aluminiuminduksjonsforsegling.

Pakningsstørrelser: 28, 56 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 mars 2016

Dato for siste fornyelse: 14. januar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR BOKS OG BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tablett
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

Blister:

14 filmdrasjerte tablett
28 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
98 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
28 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
30 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
56 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
90 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
98 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)

Boks:

28 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
98 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Boks: Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.

Åpnet dato:

Kastes dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ETIKETT TIL BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 80 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

28 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.

Åpnet dato:

Kastes - dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR BOKS OG BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tablett
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

Blister:

14 filmdrasjerte tablett
28 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
98 filmdrasjerte tablett
14 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
28 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
30 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
56 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
90 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)
98 x 1 filmdrasjerte tablett (endose)

Boks:

28 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
98 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Boks: Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.

Åpnet dato:

Kastes – dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ETIKETT TIL BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.
Åpnet dato:
Kastes – dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR BOKS OG BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

Blister:

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)
28 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)
30 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)
56 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)
90 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)
98 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)

Boks:

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Boks: Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.

Åpnet dato:

Kastes – dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

amlodipine/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ETIKETT TIL BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.
Åpnet dato:
Kastes – dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
amlodipin/valsartan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Amlodipine/Valsartan Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan
3. Hvordan du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Amlodipine/Valsartan Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Amlodipine/Valsartan Mylan er og hva det brukes mot

Amlodipine/Valsartan Mylan tabletter inneholder to virkestoffer som kalles amlodipin og valsartan. Begge disse virkestoffene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles kalsiumkanalblokkere. Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles angiotensin II-reseptorantagonister. Angiotensin II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin II.

Dette betyr at begge virkestoffene bidrar til å hindre at blodårene trekker seg sammen. Det fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Amlodipine/Valsartan Mylan brukes til behandling av høyt blodtrykk hos voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med enten amlodipin eller valsartan alene.

2. Hva du må vite før du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan

Bruk ikke Amlodipine/Valsartan Mylan:

- dersom du er allergisk overfor amlodipin eller andre kalsiumkanalblokkere. Dette kan gi kløe, rødhet i huden eller pustevansker.
- dersom du er allergisk overfor valsartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med legen før du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan dersom du tror at du er allergisk.
- hvis du har alvorlige leverproblemer eller galleproblemer, f.eks. skrumplever (biliær cirrhose) eller blokkerte gallekanaler (kolestase).
- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Det er også best å unngå Amlodipine/Valsartan Mylan tidlig i svangerskapet, se avsnittet om graviditet).
- dersom du har svært lavt blodtrykk (hypotensjon).
- dersom du har innsnevring av hovedpulsåreklaffen (aortastenose) eller kardiogent sjokk (en tilstand der hjertet ditt ikke klarer å forsyne kroppen tilstrekkelig med blod).

- dersom du har hjertesvikt etter et hjerteinfarkt.
- dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

Ikke bruk Amlodipine/Valsartan Mylan og rådfør deg med legen dersom noe av det som står nevnt over gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan:

- dersom du har vært syk (oppkast eller diaré).
- dersom du har lever- eller nyreproblemer.
- dersom du har gjennomgått en nyretransplantasjon eller du er blitt fortalt at du har en innsnevring av blodårene til nyrene.
- dersom du har en sykdom som påvirker binyrene som kalles primær hyperaldosteronisme.
- dersom du har hatt hjertesvikt eller har hatt et hjerteinfarkt. Følg legens instruksjoner for startdosering nøye. Det kan hende at legen også vil undersøke hvor godt nyrene dine fungerer.
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt aorta- eller mitralstenose) eller unormal fortykkelse av hjertemuskelen (kalt obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati).
- dersom du har fått hevelse, spesielt i ansiktet og svelget, ved bruk av andre legemidler (inkludert såkalte angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere). Stopp å ta Amlodipine/Valsartan Mylan og kontakt legen din umiddelbart dersom du får disse symptomene. Du bør aldri bruke Amlodipine/Valsartan Mylan igjen.
- dersom du har nyreproblemer, hvor blodtilførselen til dine nyrer er nedsatt (nyrearteriestenose)
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Rådfør deg med lege før du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan dersom noe av dette gjelder for deg.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Amlodipine/Valsartan Mylan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette gjelder spesielt for legemidlene listet opp nedenfor :

- en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene ” Bruk ikke Amlodipine/Valsartan Mylan” og ”Advarsler og forsiktighetsregler”),
- diuretika (en type legemidler som også kalles ”vanndrivende” og som øker urinproduksjonen),
- litium (et legemiddel som brukes til behandling av visse former for depresjon),
- kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre stoffer som kan øke kaliumnivået,
- enkelte typer smertestillende som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller selektive cyklooksygenase-2 hemmere (COX-2 hemmere). Legen kan ønske å undersøke hvor godt nyrene dine fungerer,
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon),
- Johannesurt,
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles ”vasodilatorer”,
- legemidler som brukes mot hiv/aids (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir),

- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol),
- legemidler til behandling av bakterielle infeksjoner (f.eks. rifampicin, erytromycin, klaritromycin, talitromycin),
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner),
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol),
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelser i kroppstemperaturen),
- legemidler som beskytter mot transplantatavstøtning (ciklosporin).

Inntak av Amlodipine/Valsartan Mylan sammen med mat og drikke

Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Amlodipine/Valsartan Mylan. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av virkestoffet amlodipin, noe som kan gi en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Amlodipine/Valsartan Mylan.

Graviditet og amming

Graviditet

Rådfør deg med legen dersom du tror at du er (eller du kan komme til å bli) gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Amlodipine/Valsartan Mylan før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Amlodipine/Valsartan Mylan. Amlodipine/Valsartan Mylan er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet (første 3 måneder), og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det brukes etter graviditetens tredje måned.

Amming

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Amlodipin skilles ut i morsmelk i små mengder. Amlodipine/Valsartan Mylan er ikke anbefalt til mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan få deg til å føle deg svimmel. Dette kan påvirke konsentrasjonsevnen din. Dersom du er usikker på hvordan dette legemidlet vil påvirke deg, skal du ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre andre aktiviteter som krever konsentrasjon.

3. Hvordan du bruker Amlodipine/Valsartan Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Amlodipine/Valsartan Mylan er én tablett daglig.

- Du skal helst ta dette legemidlet til samme tid hver dag.
- Svelg tablettene med et glass vann.
- Du kan ta Amlodipine/Valsartan Mylan med eller uten mat. Ikke ta Amlodipine/Valsartan Mylan sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen din kan foreslå en høyere eller lavere styrke, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

Den forskrevne dosen må ikke overskrides.

Amlodipine/Valsartan Mylan og eldre personer (65 år og eldre)

Legen din skal utvise forsiktighet ved økning av dosen.

Dersom du tar for mye av Amlodipine/Valsartan Mylan

Kontakt lege umiddelbart dersom du har tatt for mange Amlodipine/Valsartan Mylan tabletter. Det kan hope seg opp overflødig væske i lungene (lungeødem) og forårsake kortpustethet som kan opptre opptil 24-48 timer etter inntak.

Dersom du har glemt å ta Amlodipine/Valsartan Mylan

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet, skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter neste dose til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for neste dose, hopper du over dosen du glemte. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Amlodipine/Valsartan Mylan

Hvis du avbryter behandlingen med Amlodipine/Valsartan Mylan, kan det gjøre at sykdommen din forverres. Ikke slutt å ta legemidlet uten at legen har bestemt det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbart medisinsk tilsyn:

Noen få pasienter har fått disse alvorlige bivirkningene (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer). **Informér legen din umiddelbart dersom du får noe av det følgende:** Allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe, hevelse i ansikt, lepper eller tunge, pustevansker, lavt blodtrykk (følelse av å besvime, ørhet).

Andre mulige bivirkninger av Amlodipine/Valsartan Mylan:**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Influensa, tett nese, sår hals og ubehag ved svelging, hodepine, hevelse i armer, hender, bein, ankler eller føtter, tretthet, asteni (kraftløshet), rødhet og varmfølelse i ansiktet og/eller på halsen, lavt kaliumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Svimmelhet, kvalme og magesmerter, munntørrehet, døsighet, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, svimmelhet (vertigo), hurtig hjerterytme inkludert hjertebank, svimmelhet når man reiser seg, hoste, diaré, forstoppelse, hudutslett, rødhet i huden, leddhevelser, ryggmerter, leddsmerter, anoreksi, høyt kalsiumnivå i blodet, forhøyet fettnivå i blodet, høy konsentrasjon av urinsyre i blodet, lavt natriumnivå i blodet, koordinasjonsforstyrrelser, nedsatt syn, sår hals.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Angstfølelse, ringelyd i ørene (tinnitus), besvimelse, større urinproduksjon enn normalt eller sterkere trang til å late vannet, manglende evne til å få eller opprettholde en ereksjon, tyngdefølelse, lavt blodtrykk med symptomer som svimmelhet, ørhet, overdreven svetting, hudutslett over hele kroppen, kløe, muskelkramper, synsforstyrrelser.

Informér legen din dersom noen av disse symptomene påvirker deg i alvorlig grad.

Bivirkninger rapportert for amlodipin eller valsartan alene og som enten ikke er sett for Amlodipine/Valsartan Mylan eller som er sett hyppigere for Amlodipine/Valsartan Mylan:

Amlodipin

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende svært sjeldne, alvorlige bivirkningene etter å ha tatt dette legemidlet:

- Plutselig hvesing, brystmerter, kortpustethet eller pustevansker.
- Hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper.
- Hevelse i tunge og svelg som gir store pustevansker.
- Alvorlige hudreaksjoner inkludert kraftig hudutslett, elveblest, rødhet i huden over hele kroppen, kraftig kløe, blemmer, flassing og hevelse i huden, betennelse i slimhinner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) eller andre allergiske reaksjoner.
- Hjerteinfarkt, unormal hjerterytme.
- Betennelse i bukspyttkjertelen som kan gi kraftige mage- og ryggmerter ledsaget av kraftig uvelhetsfølelse.

Følgende bivirkninger er rapportert. Hvis noen av disse gir deg problemer eller de varer mer enn én uke, bør du kontakte lege.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Svimmelhet, tretthet, søvnighet, hjertebank (palpitasjoner), hudrødme, ankelhevelser (ødem), magesmerter, kvalme.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Humørforandringer, angst, depresjon, søvnløshet, skjelving, smaksforstyrrelser, besvimelse, tap av smertefølelse, synsforstyrrelser, nedsatt syns, ringelyd i ørene, lavt blodtrykk, nysing/rennende nese forårsaket av betennelse i neseslimhinnen (rhinitt), forstoppelse, oppkast, hårfall, økt svette, hudkløe, utslett, misfarging av huden, vannlatingsforstyrrelser, nattlig vannlating, hyppig vannlating, impotens (problemer med ereksjon), ømme eller forstørrede bryster hos menn, smerter, uvelhetsfølelse, svakhetsfølelse, muskelsmerter, muskelkramper, muskelspasmer, ryggsmerte, leddsmerte, vektøkning eller vekttap, endring i avføringsvanen, diarré, munntørhet, brystsmerte.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

Forvirring.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

Redusert antall hvite blodceller, redusert antall blodplater, som kan føre til uvanlige blåmerker og at du lett får blødninger (skade på blodcellene), høyt blodsukker (hyperglykemi), hevelse i tannkjøttet, unormal oppblåsthet (gastritt), unormal leverfunksjon, leverbetennelse (hepatitt), gulfarging av huden (gulstøtt), forhøyede leverenzymmer som kan påvirke noen medisinske undersøkelser, økt muskelspenning, betennelse i blodårer ofte med hudutslett, overfølsomhet overfor lys, forstyrrelser som omfatter stivhet, skjelving og/eller bevegelsesforstyrrelser, nerveskader, hoste.

Valsartan

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Svimmelhet, tretthet

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Redusert antall røde og hvite blodceller, redusert antall blodplater, feber, sår hals eller munnsår på grunn av infeksjoner, plutselige blødninger eller blåmerker, høyt kaliumnivå i blodet, økt nivå av serumkreatinin, unormale leverresultater, nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, hevelser hovedsakelig i ansikt og svelg, muskelsmerter, utslett, blåfiolette flekker, feber, kløe, allergisk reaksjon, blemmer i huden (tegn på en lidelse som kalles bulløs dermatitt).

Informer legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Amlodipine/Valsartan Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utløpsdato og på blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Bokser: Brukes innen 100 dager etter at boksen er åpnet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Amlodipine/Valsartan Mylan

Virkestoffer i Amlodipine/Valsartan Mylan er amlodipin (som amlodipinbesilat) og valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin og 80 mg valsartan.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk, krysspovidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, hypromellose, makrogol 8000, talkum, titandioksid (E 171), jernoksid, gult (E 172).

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin og 160 mg valsartan.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk, krysspovidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, hypromellose, makrogol 8000, talkum, titandioksid (E 171), jernoksid, gult (E 172).

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin og 160 mg valsartan.

Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk, krysspovidon, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, hypromellose, makrogol 8000, talkum, titandioksid (E 171), jernoksid, gult (E 172), jernoksid, rødt (E 172), jernoksid, svart (E 172).

Hvordan Amlodipine/Valsartan Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tabletter er lysegule, runde, bikonvekse filmdrasjert tabletter, merket "AV1" på den ene siden og "M" på den andre.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "AV2" på den ene siden "M" på den andre.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg tabletter er lysebrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "AV3" på den ene siden og "M" på den andre.

Amlodipine/Valsartan Mylan er tilgjengelig i blisterpakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter. Alle pakninger er tilgjengelige som perforerte endoseblistere. Pakningene med 14, 28, 56 og 98 tabletter er også tilgjengelige som standardblister.

Amlodipine/Valsartan Mylan er også tilgjengelig i bokser med 28, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.