

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumene, okrogle, premera približno 9 mm, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "AV1" na eni strani in "M" na drugi strani.

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Rumene, ovalne, približno 15,6 x 7,8 mm velike, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "AV2" na eni strani in "M" na drugi strani.

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rjave, ovalne, približno 15,6 x 7,8 mm velike, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznakko "AV3" na eni strani in "M" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan je indicirano pri odraslih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen ob monoterapiji z amlodipinom in valsartanom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Amlodipin/valsartan Mylan je ena tableta na dan.

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan samo s 5 mg amlodipina ali z 80 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan samo s 5 mg amlodipina ali s 160 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan samo z 10 mg amlodipina ali s 160 mg valsartana ali z jemanjem zdravila Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Pred prehodom na kombinacijo s fiksnim odmerkom je priporočljivo individualno titriranje odmerka sestavin (tj. amlodipina in valsartana). Če je klinično primerno, je možno na kombinacijo s fiksnim odmerkom preiti neposredno z monoterapije.

Zaradi praktičnosti je možno bolnike, ki dobivajo valsartan in amlodipin v ločenih tabletah/kapsulah, prevesti na zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan, ki vsebuje enaka odmerka sestavin.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic kliničnih podatkov ni na voljo.

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracije kalija in kreatinina.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je kombinacija amlodipina/valsartana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna pri uporabi amlodipina/valsartana pri bolnikih z okvaro jeter ali obstruktivno biliarno boleznijo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri prehodu hipertenzivnih bolnikov (glejte poglavje 4.1) z okvaro jeter na amlodipin ali amlodipin/valsartan je potrebno uporabiti najmanjši razpoložljivi odmerek amlodipina kot monoterapije ali komponente v kombiniranem zdravilu.

Starejši bolniki (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je treba odmerjanje povečevati previdno. Pri prehodu hipertenzivnih bolnikov (glejte poglavje 4.1) z okvaro jeter na amlodipin ali amlodipin/valsartan je potrebno uporabiti najmanjši razpoložljivi odmerek amlodipina kot monoterapije ali komponente v kombiniranem zdravilu.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost amlodipina/valsartana pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan je priporočljivo vzeti z malo vode. Zdravilo se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, na dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Amlodipin/valsartan Mylan in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali volumna

V študijah, kontroliranih s placebom, so čezmerno hipotenzijo opažali pri 0,4 % bolnikov z nezapleteno hipertenzijo, ki so dobivali amlodipin/valsartan. Pri bolnikih z aktiviranim sistemom renin-angiotenzin (npr. pri bolnikih s pomanjkanjem volumna in/ali soli, ki dobivajo velike odmerke diuretikov), ki dobivajo antagoniste angiotenzinskih receptorjev, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Priporočljivo je, da pred začetkom uporabe amlodipina/valsartana, popravite to stanje ali bolniku zagotovite natančen zdravniški nadzor na začetku zdravljenja.

Če se med uporabo amlodipina/valsartana pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Hiperkaliemija

Med sočasno uporabo dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), je potrebna previdnost; v takšnih primerih je potrebno pogosto nadziranje koncentracije kalija.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije z amlodipinom/valsartanom potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe amlodipina/valsartana pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Posebna previdnost je potrebna v primeru uporabe amlodipina/valsartana pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali z obstruktivnimi biliarnimi boleznimi.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) odmerka amlodipina/valsartana ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracije kalija in kreatinina.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II, valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadane sistem renin-angiotenzin.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze (ACE). Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba amlodipin/valsartan takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Amlodipin/valsartan Mylan.

Srčno popuščanje/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovtetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*) je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev II (ARB) ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, ARB ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in ARB ne sme uporabljati sočasno.

Amlodipin/valsartan nista raziskana pri nobeni drugi populaciji, razen pri bolnikih s hipertenzijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije pogoste ob kombinaciji

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Med sočasno uporabo je treba paziti

Drugi antihipertenzivi

Pogosto uporabljena antihipertenzivna zdravila (npr. zaviralci receptorjev alfa, diuretiki) in druga zdravila, ki imajo lahko neželene hipotenzivne učinke (npr. triciklični antidepresivi, zaviralci receptorjev alfa za zdravljenje benigne hiperplazije prostate), lahko povečajo hipotenzivni učinek kombinacije.

Interakcije, povezane z amlodipinom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Grenivka ali grenivkin sok

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4 (antiepileptiki [kot so npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem jemanju zdravil, zlasti močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Simvastatin

Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Drugo

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Interakcije, povezane z valsartanom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev II, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu. Če je uporabljen tudi diuretik, uporaba amlodipina/valsartana predvidoma poveča toksične učinke litija.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija

Če je treba v kombinaciji z valsartanom predpisati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs

Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z NSAIDs, se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

Zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)

Rezultati *in vitro* študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, ARB ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Drugo

Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba AIIRA v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba AIIRA je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi AIIRA, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z AIIRA nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z AIIRA takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost AIIRA v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti AIIRA od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale AIIRA, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Podatkov glede uporabe amlodipina/valsartana med dojenjem ni na voljo. Zato uporaba zdravila Amlodipin/valsartan Mylan ni priporočena in je za uporabo med dojenjem bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi amlodipina/valsartana ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki jemljejo amlodipin/valsartan in vozijo motorna vozila ali uporabljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost amlodipina/valsartana so ocenjevali v petih kontroliranih kliničnih študijah s 5.175 bolniki, od katerih jih je 2.613 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom. Med neželenimi učinki, ki so jih opažali, so bili najbolj pogosti, najbolj pomembni ali najbolj izraženi naslednji neželeni učinki: nazofaringitis, gripa, preobčutljivost, glavobol, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edemi, testasti edemi, edem obraza, periferni edemi, utrujenost, zardevanje, astenija in navali vročine.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti	--	--
	gripa	pogosti	--	--
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana
	levkopenija	--	zelo redki	--
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	redki	zelo redki	pogostnost neznana

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--
	hiperglikemija	--	zelo redki	--
	hiperlipidemija	občasni	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--
	hipokaliemija	pogosti	--	--
	hiponatriemija	občasni	--	--
Psihiatrične motnje	depresija	--	občasni	--
	anksioznost	redki	--	--
	nespečnost/motnje spanja	--	občasni	--
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--
	zmedenost	--	redki	--
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--
	omotičnost	občasni	pogosti	--
	posturalna omotičnost	občasni	--	--
	disgevizija	--	občasni	--
	ekstrapiramidna motnja	--	pogostnost neznana	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--
	hipertonija	--	zelo redki	--
	parestezija	občasni	občasni	--
	periferna nevropatija, nevropatija	--	zelo redki	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--
	sinkopa	--	občasni	--
	tremor	--	občasni	--
	hipoestezija	--	občasni	--
Očesne bolezni	motnja vida	redki	občasni	--
	okvara vida	občasni	občasni	--
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki	občasni	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Srčne bolezni	palpitacije	občasni	pogosti	--
	sinkopa	redki	--	--
	tahikardija	občasni	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--
	hipotenzija	redki	občasni	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni
	dispneja	--	občasni	--
	faringo-laringealne bolečine	občasni	--	--
	rinitis	--	občasni	--
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--
	obstipacija	občasni	--	--
	diareja	občasni	občasni	--
	suha usta	občasni	občasni	--
	dispepsija	--	občasni	--
	gastritis	--	zelo redki	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--
	navzea	občasni	pogosti	--
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--
	bruhanje	--	občasni	--
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane koncentracije jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	--	zelo redki*	pogostnost neznana
	hepatitis	--	zelo redki	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--
	alopecija	--	občasni	--

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Bolezni kože in podkožja	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana
	bulozni dermatitis	--	--	pogostnost neznana
	eritem	občasni	--	--
	multiformni eritem	--	zelo redki	--
	eksantem	redki	občasni	--
	čezmerno znojenje	redki	občasni	--
	fotosenzitivnost	--	občasni	--
	srbenje	redki	občasni	pogostnost neznana
	purpura	--	občasni	--
	izpuščaj	občasni	občasni	pogostnost neznana
	spremembe barve kože	--	občasni	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--
	eksfoliativni dermatitis	--	zelo redki	--
	toksična epidermalna nekroliza	--	pogostnost neznana	--
	Stevens-Johnson sindrom	--	zelo redki	--
	Quinckerjev edem	--	zelo redki	--
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	občasni	občasni	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--
	krči v mišicah	redki	občasni	--
	mialgija	--	občasni	pogostnost neznana
	otekanje gležnjev	--	pogosti	--
	občutek teže	redki	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	--	--	pogostnost neznana
	motnje uriniranja	--	občasni	--
	nikturija	--	občasni	--
	polakisurija	redki	občasni	--
	poliurija	redki	--	--
okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	--	občasni	--
	erektilna disfunkcija	redki	--	--
	ginekomastija	--	občasni	--

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	--
	nelagodje in splošno slabo počutje	--	občasni	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni
	edem obraza	pogosti	--	--
	vročinski oblivi, vročinski valovi	pogosti	--	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	--	občasni	--
	edem	pogosti	pogosti	--
	periferni edem	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--
	luknjičasti (pitting) edem	pogosti	--	--
Preiskave	zvišana koncentracija kalija v serumu	--	--	pogostnost neznana
	povečanje telesne mase	--	občasni	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--

* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferne edeme, ki so znan neželeni učinek amlodipina, so na splošno opažali manj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo amlodipin/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo amlodipin. V dvojno slepih, kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca perifernih edemov glede na odmerke sledeča:

% bolnikov s perifernimi edemi		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	ni podatka	ni podatka	9,0	9,5

Povprečna incidenca perifernih edemov, enakovredno uravnotežena za vse odmerke kombinacije amlodipin/valsartan, je bila 5,1 %.

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah

Neželeni učinki, opisani za katero od obeh učinkovin (za amlodipin ali valsartan), so lahko tudi neželeni učinki amlodipina/valsartana, tudi če niso bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ali med trženjem zdravila.

Amlodipin

<i>pogosti</i>	somnolenca, omotica, palpitacije, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev
<i>občasni</i>	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija, tremor, motnje v zaznavanju okusa, sinkopa, hipestezijska, motnje vida (vključno z diplopijo), tinitus, hipotenzija, dispneja, rinitis, bruhanje, dispepsija, alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, eksantem, mialgija, mišični krči, bolečine, motnje uriniranja, zvečana pogostnost uriniranja, impotenca, ginekomastija, bolečine v prsih, slabo počutje, zvečanje ali zmanjšanje telesne mase
<i>redki</i>	zmedenost
<i>zelo redki</i>	levkopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertonijska, periferna nevropatija, miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni, hepatitis, zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov*, angioedem, multififormni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost

pogostnost toksična epidermalna nekroliza

neznana

* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Valsartan

<i>pogostnost</i>	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšan hematokrit, nevtropenija,
<i>neznana</i>	trombocitopenija, zvišana koncentracija kalija v serumu, zvišane vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišanjem koncentracije bilirubina v serumu, odpoved in okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem amlodipina/valsartana ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji vse do šoka, tudi takšnega s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi

oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev proženje bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka amlodipina/valsartana zahteva srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Ni verjetno, da bi valsartan in amlodipin odstranili z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na sistem renin-angiotenzin; zaviralci receptorjev angiotenzina II (ARB), kombinacije; zaviralci receptorjev angiotenzina II (ARB) in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB01.

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan pa med antagoniste angiotenzina II. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak v večji meri kot vsaka sestavina zase.

Amlodipin/valsartan

Kombinacija amlodipina in valsartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka v celotnem območju terapevtskih odmerkov. Antihipertenzivni učinek enega odmerka kombinacije je trajal 24 ur.

S placebo kontrolirana preskušanja

V dveh s placebo kontroliranih preskušanjih je amlodipin/valsartan enkrat na dan dobivalo več kot 1.400 bolnikov s hipertenzijo. Vključeni so bili odrasli z blago do zmerno, nezapleteno esencialno hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak sede ≥ 95 in < 110 mm Hg). Izključeni so bili bolniki z velikim srčno-žilnim tveganjem - s srčnim popuščanjem, z diabetesom tipa 1 ali s slabo urejenim diabetesom tipa 2 ali z miokardnim infarktom, ali možgansko kapjo v zadnjem letu.

Aktivno kontrolirana preskušanja pri bolnikih, pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje z monoterapijo

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega s 160 mg valsartana, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino kontrolirano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo se je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede < 90 mm Hg na koncu preskušanja) pri 75 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, pri 62 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg in pri 53 % bolnikov, ki so ostali na 160 mg valsartana. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 160 mg valsartana, je dodatek 10 mg amlodipina dodatno znižal sistolični krvni tlak za 6,0 mm Hg in diastoličnega za 4,8 mm Hg, 5 mg amlodipina pa sistolični krvni tlak za 3,9 mm Hg in diastoličnega za 2,9 mm Hg.

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega z 10 mg amlodipina, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino kontrolirano preskušanje vzporednih

skupin. Pokazalo je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede < 90 mm Hg na koncu preskušanja) pri 78 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, in pri 67 % bolnikov, ki so ostali na 10 mg amlodipina. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 10 mg amlodipina, je dodatek 160 mg valsartana dodatno znižal sistolični krvni tlak za 2,9 mm Hg in diastoličnega za 2,1 mm Hg.

Amlodipin/valsartan so raziskali tudi v študiji, kontrolirani z učinkovino, pri 130 bolnikih s hipertenzijo, ki so imeli srednji diastolični krvni tlak sede ≥ 110 mm Hg in < 120 mm Hg. V tej študiji (izhodiščni krvni tlak 171/113 mm Hg) je shema odmerjanja amlodipina/valsartana 5 mg/160 mg, titrirana do 10 mg/160 mg, znižala krvni tlak sede za 36/29 mm Hg; v primerjavi s tem je shema odmerjanja lizinopriila/hidroklorotiazida 10 mg/12,5 mg, titrirana do 20 mg/12,5 mg, znižala krvni tlak za 32/28 mm Hg.

V dveh dolgoročnih spremljevalnih študijah se je učinek amlodipina/valsartana ohranil več kot eno leto. Nenadna prekinitev jemanja amlodipina/valsartana ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Starost, spol, rasa ali indeks telesne mase (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) niso vplivali na odziv na amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan ni raziskana pri nobeni drugi populaciji razen pri bolnikih s hipertenzijo. Valsartan je raziskan pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem. Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

Amlodipin

Učinkovina amlodipin v zdravilu Amlodipin/valsartan Mylan zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih s hipertenzijo z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote < 35 mg/dl ali < 0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščenja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p < 0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p = 0,20$).

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT_1 , ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Zvišana koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev AT_1 z valsartanom lahko stimulira nezavrite receptorje podvrste AT_2 , ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT_1 . Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT_1 , njegova afiniteta za receptorje AT_1 pa je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje AT_2 .

Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pojavnost suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot pri prejemnikih zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med terapijo z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$). Valsartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Nenadni prekinitvi valsartana niso sledili preobratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki.

Drugo: Dvojno zaviranje RAAS

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z ARB so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] in VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes].

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardio-vaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in ARB, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in ARB ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali ARB pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojem. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardio-vaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina in valsartana sta linearni.

Amlodipin/valsartan

Po peroralni uporabi amlodipina/valsartana doseže valsartan največjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 6 do 8 urah. Hitrost in obseg absorpcije amlodipina/valsartana sta enakovredna biološki uporabnosti valsartana in amlodipina, uporabljenih v ločenih tabletah.

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija

Amlodipin se v jetih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % presnovkov amlodipina.

Valsartan

Absorpcija

Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin v serumu.

Biotransformacija

Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ uro in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urin (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (starost manj kot 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši bolniki (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojnini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznijo jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan

Neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni v študijah na živalih in bi lahko bili klinično pomembni: histopatološke znake vnetja glandularnega želodca so pri podganjih samcih zabeležili pri

izpostavljenosti, ki je bila okrog 1,9-krat večja za valsartan in 2,6-krat večja za amlodipin, kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina. Pri večjih izpostavljenostih so se pri samicah in samcih pojavile ulceracije in erozije želodčne sluznice. Podobne spremembe so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

Pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan od 8- do 13-krat večja in za amlodipin od 7- do 8-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina, so ugotovili večjo pojavnostjo in izrazitost bazofilije/hialinizacije, dilatacije in cilindrov ledvičnih tubulov ter intersticijskega limfocitnega vnetja in hipertrofije arteriolarne medije. Podobne spremembe so ugotovili v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

V študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan okrog 12-krat in za amlodipin okrog 10-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina, ugotovili večjo incidenco razširjenih ureterjev, malformirane sternalne in nezakostenele falange sprednjih tac. Razširjene uretere so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (12-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana). Znaki toksičnih učinkov pri materi (zmerno zmanjšanje telesne mase) so bili v tej študiji le skromni. Raven brez opaženega učinka na razvojne učinke je bila pri 3-kratni (valsartan) oz. 4-kratni (amlodipin) klinični izpostavljenosti (na podlagi AUC).

Za posamezni učinkovini niso ugotovili, da bi bili mutageni, klastogeni ali kancerogeni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirotocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, ki je vključevala zvišanje ravni sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171),
makrogol 8000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171),
makrogol 8000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krosповidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171),
makrogol 8000
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Pakiranje v plastenkah po prvem odprtju:
Zdravilo je treba porabiti v 100 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PCFTE pretisni omoti

Velikosti pakiranja: 14, 28, 56, 98 filmsko obloženih tablet in 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 filmsko obložena tableta.

Bela polietilenska plastenka visoke gostote (HDPE) z belo neprozorno polipropilensko zaporko z vatirano oblogo in indukcijsko zavarjeno pečatno plastjo aluminija.
Velikosti pakiranja: 28, 56 ali 98 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. 3. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 14. januar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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
Madžarska

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

Na natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA PLASTENKO IN PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Pretisni omot:

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

14 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

28 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

30 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

56 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

90 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

98 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

Plastenka:

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za pakiranja s plastenkami: Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

Datum odprtja: _____

Datum zavrženja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

amlodipin/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

Datum odprtja: _____

Datum zavrženja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA PLASTENKO IN PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Pretisni omot:

14 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

14 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

28 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

30 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

56 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

90 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

98 x 1 filmsko obložena tableta (enkratni odmerek)

Plastenka:

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za pakiranja s plastenkami: Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

Datum odprtja: _____

Datum zavrženja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

Datum odprtja: _____

Datum zavrženja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA PLASTENKO IN PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Pretisni omot:

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obložena tableta
28 x 1 filmsko obložena tableta
30 x 1 filmsko obložena tableta
56 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
98 x 1 filmsko obložena tableta

Plastenka:

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za pakiranja s plastenkami: Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

Datum odprtja: _____

Datum zavrženja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA 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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

amlodipin/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete
amlodipin/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabite v 100 dneh.

Datum odprtja: _____

Datum zavrženja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan
3. Kako jemati zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amlodipin/valsartan Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan in za kaj ga uporabljamo

Tablete zdravila Amlodipin/valsartan Mylan vsebujejo dve učinkovini: amlodipin in valsartan. Obe pomagata obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo "zaviralci kalcijevih kanalčkov". Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo "antagonisti angiotenzina II". Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.

To pomeni, da obe učinkovini v tem zdravilu pomagata preprečiti zožitev žil. Zato se žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih, pri katerih krvni tlak ni dovolj dobro urejen samo z amlodipinom ali samo z valsartanom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan

Ne jemljite zdravila Amlodipin/valsartan Mylan, če:

- ste alergični na amlodipin ali na kateri koli zaviralec kalcijevih kanalčkov. To lahko vključuje srbenje, pordelost kože ali oteženo dihanje.
- ste alergični na valsartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če domnevate, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan.
- imate hude težave z jetri ali z žolčem, npr. biliarno cirozo ali holestazo.
- ste noseči več kot 3 mesece (zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti, glejte poglavje Nosečnost).
- imate zelo znižan krvni tlak (hipotenzijo).

- imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo) ali kardiogeni šok (stanje, v katerem srce ne more črpati dovolj močno, da bi oskrbelo telo s krvjo).
- imate srčno popuščanje po srčnem infarktu.
- imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Amlodipin/valsartan Mylan, temveč se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Amlodipin/valsartan Mylan se posvetujte z zdravnikom:

- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska).
- če imate težave z jetri ali ledvicami.
- če so vam presadili ledvico ali vam povedali, da imate zožitev ledvičnih arterij.
- če imate posebno bolezen nadledvičnih žlez, imenovano “primarni hiperaldosteronizem”.
- če ste kdaj imeli srčno popuščanje ali ste preživeli srčni infarkt. Natančno upoštevajte navodila zdravnika glede začetnega odmerka. Zdravnik bo morda pregledal tudi delovanje vaših ledvic.
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo).
- če je v času jemanja drugih zdravil (kar vključuje tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze) pri vas prišlo do otekanja, zlasti obraza in grla oziroma žrela. Če opazite navedene simptome, takoj prenehajte jemati zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan in obvestite zdravnika. V tem primeru zdravila Amlodipin/valsartan Mylan nikoli več ne smete jemati.
- imate težave z ledvicami, pri katerih je zmanjšana oskrba vaših ledvic s krvjo (stenoza ledvičnih arterij).
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec encima angiotenzinska konvertaza (ACE) (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
 - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Če kaj od naštetega velja za vas, morate to povedati zdravniku, preden vzamete zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To še posebej velja za naslednja zdravila:

- zaviralci ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma “Ne jemljite zdravila Amlodipin/valsartan Mylan” in “Opozorila in previdnostni ukrepi”);
- diuretike (vrsto zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode" in povečajo nastajanje urina v telesu);
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- diuretike, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatke, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija;
- določena zdravila proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2). Zdravnik bo morda pregledal tudi delovanje vaših ledvic;
- antiepileptična zdravila (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon);
- šentjanževko;

- nitroglicerin in druge nitratre ter učinkovine, ki jih imenujemo “vazodilatatorji”;
- zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (kot so rifampicin, eritromicin, klaritromicin, talitromicin);
- verapamil, diltiazem (zdravili za srce);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- zdravila za preprečevanje zavrnitve presadka (ciklosporin).

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan skupaj s hrano in pijačo

Ljudje, ki jemljejo zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan, ne smejo uživati grenivk in grenivkinega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Amlodipin/valsartan Mylan pri zniževanju krvnega tlaka.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali (bi lahko bili noseči). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Amlodipin/valsartan Mylan še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Amlodipin/valsartan Mylan. Jemanje zdravila Amlodipin/valsartan Mylan v zgodnjem obdobju nosečnosti (v prvih 3 mesecih) ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem.

Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko.

Zdravljenje z zdravilom Amlodipin/valsartan Mylan ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebno če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči omotico. Vpliva lahko na vašo sposobnost koncentracije. Če niste prepričani, kako bo to zdravilo vplivalo na vas, ne upravljajte vozil, ne uporabljajte orodja ali strojev in ne izvajajte drugih dejavnosti, ki zahtevajo koncentracijo.

3. Kako jemati zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Amlodipin/valsartan Mylan je ena tableta na dan.

- Zaželeno je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času.
- Tablete zaužijte s kozarcem vode.
- Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Amlodipin/valsartan Mylan ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval večjo ali manjšo jakost.

Ne prekoračite predpisanega odmerka.

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan in starejši ljudje (stari 65 let ali več)
Zdravnik mora biti pri zviševanju vašega odmerka previden.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Amlodipin/valsartan Mylan, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Amlodipin/valsartan Mylan, se takoj posvetujte z zdravnikom. V pljučih se vam lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost. Do tega lahko pride tudi šele 24–48 ur po zaužitju.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpušeni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan

Če prenehate jemati zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan, se lahko vaša bolezen poslabša. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško obravnavo:

Te resne neželene učinke je imelo nekaj bolnikov (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Če se pojavi kar koli od naslednjega, morate o tem namudoma obvestiti zdravnika:

Alergijska reakcija s simptomi, kot so osip, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, težko dihanje, nizek krvni tlak (občutek omedlevice, vrtoglavica).

Drugi možni neželeni učinki zdravila Amlodipin/valsartan Mylan:

Pogosti (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov)

Influenca (gripa); zamašen nos, vneta žrela in težave pri požiranju; glavobol; otekanje rok, dlani, nog, gležnjev ali stopal; utrujenost; astenija (šibkost); pordelost in občutek toplote na obrazu in/ali vratu; nizka koncentracija kalija v krvi.

Občasni (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov)

Omotica; slabost v želodcu in bolečine v trebuhu; suhost ust; zaspanost, mravljinčenje ali omrtvelost dlani in stopal; vrtoglavica; hitro bitje srca, vključno s palpitacijami; omotičnost stoje; kašelj; driska; zaprtje; osip, pordelost kože; oteklost sklepov, bolečine v hrbtu; bolečine v sklepih; anoreksija; visoka koncentracija kalcija v krvi; visoka koncentracija plazemskih lipidov; visoka koncentracija sečne kisline v krvi; nizka koncentracija natrija v krvi; nenormalna koordinacija; okvara vida; boleče grlo.

Redki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Občutek tesnobe; zvenjenje v ušesih (tinitus); omedlevice; izločanje več urina kot ponavadi ali pogostejše siljenje na vodo; nezmožnost doseganja ali ohranitve erekcije; občutek teže; nizek krvni tlak s simptomi, kot sta omotica in vrtoglavica; čezmerno znojenje; osip po koži po vsem telesu; srbenje; mišični krči; motnje vida.

Če se kar koli od naštetega pri vas pojavi v hudi obliki, morate to povedati zdravniku.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi amlodipina ali valsartana samega, ki jih bodisi niso opazili pri uporabi zdravila Amlodipin/valsartan Mylan ali pa so jih opazili z večjo pogostnostjo kot pri uporabi zdravila Amlodipin/valsartan Mylan:

Amlodipin

Če med jemanjem zdravila opazite katerega koli od spodaj naštetih, zelo redkih, hudih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- nenadna zasoplost, bolečine v prsih, kratka sapa ali težave z dihanjem.
- otekanje očesnih vek, obraza ali ustnic.
- otekanje jezika in grla, ki zelo oteži dihanje.
- hude kožne reakcije, vključno s hudim kožnim izpuščajem, koprivnico, pordelostjo kože po celem telesu, močnim srbenjem, pojavljanjem mehurjev, lupljenjem in otekanjem kože, vnetjem sluzničnih membran (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) in drugimi alergijskimi reakcijami.
- srčni napad, nenormalen srčni utrip.
- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu in hrbtu, ki jih spremlja zelo slabo počutje.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih. Če vam kateri koli od teh povzroča težave ali traja dlje kot 1 teden, pokličite zdravnika.

Pogosti (pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov)

Omotica; utrujenost; zaspanost; palpitacije (zavedanje bitja vašega srca); vročinski oblivi, otekanje gležnjev (edem); bolečine v trebuhu, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea).

Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov)

Spremembe razpoloženja, tesnoba, depresija, nespečnost, tresenje, motnje okušanja, omedlevica, izguba občutka za bolečino; motnje vida, okvara vida, zvenjenje v ušesih; nizek krvni tlak; kihanje/izcedek iz nosu zaradi vnetja nosne sluznice (rinitis); slaba prebava, bruhanje; izpadanje las in dlak; čezmerno znojenje; srbeča koža; izpuščaji; obarvanost kože; motnje uriniranja; pogosto uriniranje ponoči; pogostejše odvajanje urina; nezmožnost doseganja erekcije; nelagodje v dojkah ali čezmerna rast tkiva v dojkah pri moških; bolečine; slabo počutje; občutek šibkosti; bolečine v mišicah; mišični krči; mišični spazmi; bolečina v hrbtu; bolečina v sklepih; zvečanje ali zmanjšanje telesne mase; spremembe gibanja črevesja; driska; suha usta; bolečina v prsih.

Redki (pojavi se pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Zmedenost.

Zelo redki (pojavi se pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

Znižanje števila belih krvnih celic, znižanje števila krvnih ploščic, kar lahko povzroči večjo nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam (poškodba rdečih krvnih celic); preveč sladkorja v krvi (hiperglikemija); otekanje dlesni, napenjanje v trebuhu (gastritis); nenormalno delovanje jeter, vnetje jeter (hepatitis), porumenelost kože (zlatenica), zvišanje ravni jetrnih encimov, kar se lahko pokaže pri nekaterih laboratorijskih preiskavah; zvečana napetost mišic; vnetje krvnih žil, pogosto s kožnim izpuščajem, občutljivost na svetlobo; bolezn, kjer se izmenjujejo rigidnost, tresavica in/ali motnje gibanja, poškodba živcev; kašelj.

Valsartan

Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov)

Vrtoglavica, utrujenost.

Pogostnost neznan (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic in belih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov, zvišana telesna temperatura, vneto grlo in/ali žrelo ali razjede v ustih zaradi okužbe; krvavitev ali podplutba brez predhodne poškodbe; visoka koncentracija kalija v krvi; visoka koncentracija kreatinina v krvi,

nenormalni izvidi jetrnih testov; zmanjšano delovanje ledvic in zelo zmanjšano delovanje ledvic; otekanje pretežno v obraz in žrelo oziroma grlo; bolečine v mišicah; izpuščaj, vijolično rdeče lise; zvišana telesna temperatura; srbenje; alergijska reakcija, pojavljanje mehurjev na koži (znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni dermatitis).

Če se vam pojavi kar koli od naštetega, morate to takoj povedati zdravniku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amlodipin/valsartan Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu za oznako "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Samo za pakiranje v plastenkah: Po prvem odprtju porabiti v 100 dneh.
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan

Učinkovini v zdravilu Amlodipin/valsartan Mylan sta amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata) in valsartan.

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina in 80 mg valsartana.

Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 8000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina in 160 mg valsartana.

Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 8000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina in 160 mg valsartana.

Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, krospovidon, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, makrogol 8000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Amlodipin/valsartan Mylan in vsebina pakiranja

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Tablete zdravila Amlodipin/valsartan 5 mg/80 mg so svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "AV1" na eni strani in "M" na drugi strani.

Amlodipin/valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Tablete zdravila Amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg so rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "AV2" na eni strani in "M" na drugi strani.

Amlodipin/valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Tablete zdravila Amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg so svetlo rjave, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "AV3" na eni strani in "M" na drugi strani.

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan je na voljo v pretisnih omotih po 14, 28, 30, 56, 90 ali 98 filmsko obloženih tablet. Vsa pakiranja so na voljo v perforiranih enodmernih pretisnih omotih; velikosti pakiranj po 14, 28, 56 in 98 filmsko obloženih tablet pa so na voljo tudi v standardnih pretisnih omotih.

Zdravilo Amlodipin/valsartan Mylan je na voljo tudi v plastenkah s po 28, 56, ali 98 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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
Madžarska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Deutschland

Viatrix 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

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

France

Viatrix 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

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel.: +43 1 416 2418Tel

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

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.