

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 80 mg valsartan.

### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

### Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

Ljsgul, rund, ca 9 mm i diameter, bikonvex filmdragerad tablett märkt med "AV1" på ena sidan och "M" på andra sidan.

### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Gul, oval, cirka 15,6 mm x 7,8 mm, bikonvex filmdragerad tablett märkt med "AV2" på ena sidan och "M" på andra sidan.

### Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Ljusbrun, oval, cirka 15,6 mm x 7,8 mm, bikonvex filmdragerad tablett märkt med "AV3" på ena sidan och "M" på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Amlodipine/Valsartan Mylan är avsett för vuxna vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med amlodipin eller valsartan i monoterapi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos av Amlodipine/Valsartan Mylan är en tablett dagligen.

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg.

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg.

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg eller med Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Individuell dositering med komponenterna (dvs. amlodipin och valsartan) rekommenderas före byte till kombination med fast dos. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till en kombination med fast dos övervägas.

Av bekvämlighetsskäl kan patienter som får valsartan och amlodipin från separata tabletter/kapslar byta till Amlodipine/Valsartan Mylan, som innehåller samma komponenter.

#### Särskilda populationer

##### Nedsatt njurfunktion

Det finns inga tillgängliga kliniska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin.

##### Nedsatt leverfunktion

Amlodipin/valsartan är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iaktas då amlodipin/valsartan ges till patienter med nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna (se avsnitt 4.4). För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg. Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. När man växlar hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) med nedsatt leverfunktion till amlodipin eller amlodipin/valsartan, ska den lägsta tillgängliga dosen av amlodipin i monoterapi respektive i fasta kombinationen användas.

##### Äldre ( $\geq 65$ år)

Hos äldre patienter krävs försiktighet vid ökning av dosen. När man växlar äldre hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) till amlodipin eller amlodipin/valsartan, ska den lägsta tillgängliga dosen av amlodipin i monoterapi respektive i fasta kombinationen användas.

##### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för amlodipin/valsartan för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

##### Administreringssätt

Oral användning.

Det rekommenderas att Amlodipine/Valsartan Mylan tas tillsammans med ett glas vatten. Detta läkemedel kan intas oberoende av måltid.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas.

- Samtidig användning av Amlodipine/Valsartan Mylan och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödeshinder i vänster kammare (t ex hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

##### Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

##### Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Svår hypotoni sågs hos 0,4% av patienterna med okomplicerad hypertoni som behandlades med amlodipin/valsartan i placebokontrollerade studier. Hos patienter med aktiverat renin-angiotensinsystem (t ex dehydrerade patienter och/eller patienter med natriumförlust som får höga doser diuretika), som får angiotensinreceptorblockerare, kan symtomatisk hypotoni uppträda. Korrigering av detta tillstånd innan behandling med amlodipin/valsartan påbörjas eller noggrann medicinsk övervakning vid behandlingsstart rekommenderas.

Om hypotoni inträffar med amlodipin/valsartan skall patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta så snart blodtrycket stabiliserats.

##### Hyperkalemi

Samtidig behandling med kaliumtillägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t ex heparin) skall ske med försiktighet och med frekvent kontroll av kaliumnivåerna.

##### Njurartärstenos

Amlodipin/valsartan bör användas med försiktighet för att behandla hypertoni på patienter med ensidig eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

##### Njurtransplantation

Det finns ännu ingen erfarenhet avseende säkerheten hos amlodipin/valsartan hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

##### Nedsatt leverfunktion

Valsartan elimineras oftast oförändrat via gallan. Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Särskild försiktighet skall iaktas vid administrering av amlodipin/valsartan till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna.

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av amlodipin/valsartan är nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin.

### Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism bör ej behandlas med angiotensin II-antagonisten valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem är påverkat av grundsjukdomen.

### Angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga, har rapporterats hos patienter behandlade med valsartan. Några av dessa patienter hade tidigare upplevt angioödem med andra läkemedel, inklusive hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare). Behandling med amlodipin/valsartan bör avbrytas omedelbart hos patienter som utvecklar angioödem och ska inte ges på nytt.

### Hjärtsvikt/genomgången hjärtinfarkt

Som en följd av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter. Hos patienter med svår hjärtsvikt, vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister orsakat oliguri och/eller progressiv azotemi samt (sällsynt) akut njursvikt och/eller dödsfall. Liknande utfall har rapporterats med valsartan. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

I en placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med NYHA (New York Heart Association Classification) hjärtsvikt klass III och IV av icke-ischemisk etiologi rapporterades ökad förekomst av lungödem med amlodipin, trots att det inte var någon väsentlig skillnad i förekomsten av förvärrad hjärtsvikt, jämfört med placebo.

Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

### Aorta- och mitralisstenos

Som vid alla andra kärlvidgande medel skall särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av mitralisstenos eller betydande aortastenos som inte är höggradig.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare (ARB) eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion,

elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och ARB bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Amlodipin/valsartan har inte studerats på någon annan patientpopulation än hypertoni.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Vanliga interaktioner vid kombinationen

Inga interaktionsstudier har utförts.

*Att beakta vid samtidig användning*

##### Andra blodtryckssänkande medel

Vanliga blodtryckssänkande medel (t.ex. alfablockerare, diuretika) och andra läkemedel, som kan orsaka hypotona biverkningar (t.ex. tricykliska antidepressiva och alfablockerare för behandling av benign prostatahyperplasi) kan öka den blodtryckssänkande effekten av kombinationen.

##### Interaktioner förknippade med amlodipin

##### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Grapefrukt eller grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

##### Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

##### *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökning i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

##### *CYP3A4-inducerare (antikonvulsiva, [t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin och Hypericum perforatum (Johannesört))*

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

##### *Simvastatin*

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77% ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

##### *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

### Att beakta vid samtidig användning

#### *Övrigt*

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

### Interaktioner förknippade med valsartan

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Litium*

Reversibla ökningarna av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan. Därför rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna vid samtidig användning. Om ett diuretikum används också, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med amlodipin/valsartan.

##### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillsätt, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan öka kaliumnivåerna*

Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna skall förskrivas i kombination med valsartan är kontroll av kaliumnivåerna i plasma tillrådlig.

### Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

##### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID-medel*

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt som NSAID-medel kan den blodtryckssänkande effekten dämpas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAID-medel kan även leda till en ökad risk för förvärrad njurfunktion och ökade serumkaliumnivåer. Vid inledningen av sådan behandling rekommenderas därför kontroll av njurfunktionen, liksom adekvat hydrering av patienten.

##### *Hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir)*

Resultaten av en undersökning *in vitro* med human levervävnad indikerar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan.

##### *Dubbel blockad av RAAS med ARB, ACE-hämmare eller aliskiren*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### *Övrigt*

I monoterapi med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin och glibenklamid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *Amlodipin*

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts. Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

### *Valsartan*

Användning av angiotensin II antagonister (AIIRA) rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användningen av AIIRA är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för AIIRA, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRA avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRA under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRA förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRA bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin/valsartan på spädbarn är inte känd. Det finns ingen information angående användning av amlodipin /valsartan under amning. Därför rekommenderas inte Amlodipine/Valsartan Mylan utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

### Fertilitet

Inga kliniska studier på fertilitet har utförts med amlodipin/valsartan.

### *Valsartan*

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honrättor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

### *Amlodipin*

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på rättor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter som tar amlodipin/valsartan och framför fordon eller använder maskiner skall ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda emellanåt.

Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos amlodipin/valsartan har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier på 5 175 patienter, av vilka 2 613 fick valsartan i kombination med amlodipin. Följande biverkningar visade sig vara de vanligast förekommande eller mest betydande eller allvarliga: nasofaryngit, influensa, överkänslighet, huvudvärk, synkope, ortostatisk hypotoni, ödem, pittingödem, ansiktsödem, perifert ödem, trötthet, rodnad, asteni och blodvallning.

##### Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna har angetts enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Vanliga	--	--
	Influensa	Vanliga	--	--
Blodet och lymfsystemet	Minskat hemoglobin och hematokrit	--	--	Ingen känd frekvens
	Leukopeni	--	Mycket sällsynta	--
	Neutropeni	--	--	Ingen känd frekvens
	Thrombocytopeni, ibland med purpura	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Anorexi	Mindre vanliga	--	--
	Hyperkalcemi	Mindre vanliga	--	--
	Hyperglykemi	--	Mycket sällsynta	--
	Hyperlipidemi	Mindre vanliga	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	--	--
	Hypokalemi	Vanliga	--	--
	Hyponatremi	Mindre vanliga	--	--
Psykiska störningar	Depression	--	Mindre vanliga	--
	Oro	Sällsynta	--	--
	Sömlöshet/sömnstörningar	--	Mindre vanliga	--
	Humörförändringar	--	Mindre vanliga	--
	Förvirring	--	Sällsynta	--

MedDRA organsystem-klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Centrala och perifera nervsystemet	Onormal koordination	Mindre vanliga	--	--
	Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Postural yrsel	Mindre vanliga	--	--
	Smakförändringar	--	Mindre vanliga	--
	Extrapyramidal sjukdom	--	Ingen känd frekvens	--
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	--
	Hypertoni	--	Mycket sällsynta	--
	Parestesier	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Perifer neuropati, neuropati	--	Mycket sällsynta	--
	Somnolens	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Synkope	--	Mindre vanliga	--
	Tremor	--	Mindre vanliga	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanliga	--
Ögon	Synstörning	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Synnedläggning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
Öron och balansorgan	Tinnitus	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Vertigo	Mindre vanliga	--	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Synkope	Sällsynta	--	--
	Takykardi	Mindre vanliga	--	--
	Arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takycardi, och förmaksflimmer)	--	Mycket sällsynta	--
	Hjärtinfarkt	--	Mycket sällsynta	--
Blodkärl	Rodnad	--	Vanliga	--
	Hypotoni	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga	--	--
	Vaskulit	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Dyspne	--	Mindre vanliga	--
	Smärta i svalg	Mindre vanliga	--	--
	Rinit	--	Mindre vanliga	--
Magtarmkanalen	Magbesvär, övre buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Förändrade tarmvanor	--	Mindre vanliga	--
	Förstoppning	Mindre vanliga	--	--
	Diarré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Dyspepsi	--	Mindre vanliga	--
	Gastrit	--	Mycket sällsynta	--
	Gingivalhyperplasi	--	Mycket sällsynta	--
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Pankreatit	--	Mycket sällsynta	--
	Kräkning	--	Mindre vanliga	--
Lever och gallvägar	Onormalt leverfunktionstest, inkluderande förhöjt blodbilirubin	--	Mycket sällsynta*	Ingen känd frekvens
	Hepatit	--	Mycket sällsynta	--
	Intrahepatisk kolestas, gulsot	--	Mycket sällsynta	--

MedDRA organsystem-klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	--	Mindre vanliga	--
	Angioneurotiskt ödem	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Bullös dermatit	--	--	Ingen känd frekvens
	Erythema	Mindre vanliga	--	--
	Erythema multiforme	--	Mycket sällsynta	--
	Exantem	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Hyperhidros	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Fotosensitivitetsreaktion	--	Mycket sällsynta	--
	Klåda	Sällsynta	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Purpura	--	Mindre vanliga	--
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Missfärgning av huden	--	Mindre vanliga	--
	Urtikaria och andra former av hudutslag	--	Mycket sällsynta	--
	Exfoliativ dermatit	--	Mycket sällsynta	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Mycket sällsynta	--
	Toxisk epidermal nekrolys	--	Ingen känd frekvens	--
Quincke-ödem	--	Mycket sällsynta	--	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Svullna leder	Mindre vanliga	--	--
	Muskelkramp	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Myalgi	--	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Ankelsvullnad	--	Vanliga	--
	Tyngdkänsla	Sällsynta	--	--

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipin/ Valsartan	Amlodipin	Valsartan
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	--	--	Ingen känd frekvens
	Urineringsstörningar		Mindre vanliga	--
	Nokturi	--	Mindre vanliga	--
	Pollakisuri	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Polyuri	Sällsynta	--	--
	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	--	--	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens	--	Mindre vanliga	--
	Erektill dysfunktion	Sällsynta	--	--
	Gynekomasti	--	Mindre vanliga	--
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	--
	Obehag, sjukdomskänsla	--	Mindre vanliga	--
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktsödem	Vanliga	--	--
	Rodnad, värmevallningar	Vanliga	--	--
	Icke kardiell bröstsmärta	--	Mindre vanliga	--
	Ödem	Vanliga	Vanliga	--
	Perifert ödem	Vanliga	--	--
	Smärta	--	Mindre vanliga	--
	Pittingödem	Vanliga	--	--
Undersökningar	Förhöjt blodkalium	--	--	Ingen känd frekvens
	Viktökning	--	Mindre vanliga	--
	Viktminskning	--	Mindre vanliga	--

\* oftast i samband med kolestas

### Ytterligare information om kombinationen

Perifert ödem, en känd biverkan av amlodipin, förekom generellt med en lägre incidens hos de patienter som fick kombinationen amlodipin/valsartan än hos de som fick enbart amlodipin. I dubbelblinda, kontrollerade, kliniska studier, var incidensen för perifert ödem per dos enligt följande:

% av patienterna som upplevde perifert ödem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Incidensen av perifert ödem i medeltal med en jämn avvägning för alla doser var 5,1% för kombinationen amlodipin/valsartan.

### Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna (amlodipin eller valsartan) kan vara tänkbara biverkningar med amlodipin/valsartan likaså, även om de inte observerats i någon klinisk studie eller från erfarenhet efter lansering.

#### Amlodipin

*Vanliga*

Sömnighet, yrsel, palpitationer, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad.

*Mindre*

Sömlöshet, humörsvägningar (inklusive ångest), depression, tremor, dysgeusi,

*vanliga*

synkope, hypoestesi, synstörningar (inklusive dubbelseende), tinnitus, hypotension, dyspné, rinit, kräkningar, dyspepsi, alopeci, purpura, missfärgning av huden, hyperhidros, pruritus, exantem, myalgi, muskelkramper, smärta, urineringsbesvär, ökad urineringsfrekvens, impotens, gynekomasti, bröstsmärta, sjukdomskänsla, viktökning, viktminskning.

*Sällsynta*

Förvirring.

*Mycket*

Leukocytopeni, trombocytopeni, allergiska reaktioner, hyperglykemi, hypertoni,

*sällsynta*

perifer neuropati, hjärtinfarkt, arytm (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer), vaskulit, pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi, hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym\*, angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet.

*Ingen känd*

Toxisk epidermal nekrolys.

*frekvens*

\* oftast i samband med kolestas

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

#### Valsartan

*Ingen känd*

Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit, neutropeni, trombocytopeni,

*frekvens*

förhöjt serumkalium, förhöjda leverfunktionsvärden inkluderande ökning av serumbilirubin, njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin, angioödem, myalgi, vaskulit, överkänslighet inklusive serumsjuka.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Erfarenhet från överdosering med amlodipin/valsartan saknas. Det främsta symtomet på överdosering med valsartan kan vara uttalad hypotoni med yrsel. Överdoser

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervåtskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

### Behandling

Om intaget nyligen skett kan framkallande av kråkning eller ventrikelsköljning övervågas. Administrering av aktivt kol till friska frivilliga omedelbart eller upp till två timmar efter intaget av amlodipin har visat sig minska absorptionen av amlodipin väsentligt. Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin/valsartan kråver aktiv kardiovaskulår support, inkluderande frekvent kontroll av hjårt- och andningsfunktionen, upphåjande av extremiteterna samt uppmårksamhet avseende volym av cirkulationsvåtska och urinproduktion. Kårllsammadragande medel kan vara till hjålp vid återstållande av vaskulår kondition och blodtryck, förutsatt att detta inte år kontraindicerat. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Varken valsartan eller amlodipin torde kunna avlåsnnas genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-receptor blockerare (ARB), kombinationer; angiotensin II- receptor blockerare (ARB) och kalciumantagonister, ATC-kod: C09DB01

Amlodipine/Valsartan Mylan kombinerar två blodtryckssånkande substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: Amlodipin tillhör kalciumantagonistklassen och valsartan angiotensin II-antagonistklassen av läkemedel. En kombination av dessa substanser har en extra blodtryckssånkande effekt och minskar blodtrycket i högre grad ån behandling med endast en av komponenterna.

### Amlodipin/Valsartan

Kombinationen av amlodipin och valsartan åstadkommer en dosrelaterad, ytterligare sånkning av blodtrycket tvårsöver det terapeutiska dosområdet. Den blodtryckssånkande effekten av en engångsdos av kombinationen kvarstår i 24 timmar.

### *Placebokontrollerade studier*

Över 1 400 hypertoniker fick amlodipin/valsartan en gång dagligen i två placebokontrollerade studier. Vuxna med lätt till måttlig, okomplicerad, essentiell hypertoni (genomsnittligt diastoliskt blodtrycksvårde i sittande  $\geq 95$  och  $< 110$  mmHg) enrullerades. Patienter med hög kardiovaskulår risk – hjårtsvikt, typ I-diabetes och otillrånkligt kontrollerad typ II-diabetes och hjårtinfarkt eller stroke i anamnesen under det senaste året – exkluderades.

#### *Aktivt kontrollerade studier hos patienter som inte svarade på monoterapi*

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har man visat en normalisering av blodtrycket (dalvärde för diastoliskt blodtryck i sittande <90 mmHg i slutet av studien) hos patienter med otillräcklig kontroll av valsartan 160 mg hos 75% av patienterna som fick amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg och 62% av patienterna som fick amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, jämfört med 53% av patienterna som stod kvar på valsartan 160 mg. Genom tillägget av amlodipin 10 mg och 5 mg fick man en ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 6,0/4,8 mmHg respektive 3,9/2,9 mmHg, jämfört med patienter som stod kvar på endast valsartan 160 mg.

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har man visat en normalisering av blodtrycket (dalvärde för diastoliskt blodtryck i sittande <90 mmHg i slutet av studien) hos patienter med otillräcklig kontroll av amlodipin 10 mg hos 78% av patienterna som fick amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, jämfört med 67% av patienterna som stod kvar på amlodipin 10 mg. Genom tillägget av valsartan 160 mg fick man en ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 2,9/2,1 mmHg, jämfört med patienter som stod kvar på endast amlodipin 10 mg.

Amlodipin/valsartan undersöktes också i en aktivt kontrollerad studie på 130 hypertoniker med ett genomsnittligt diastoliskt blodtryck i sittande  $\geq 110$  mmHg och  $< 120$  mmHg. I denna studie (blodtryckets utgångsvärde 171/113 mmHg) sjönk blodtrycket i sittande med 36/29 mmHg efter en dos av amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, upptitrerat till 10 mg/160 mg, jämfört med 32/28 mmHg efter en dos lisinopril/hydroklortiazid 10 mg/12,5 mg, upptitrerat till 20 mg/12,5 mg.

I två uppföljande långtidsstudier bibehölls effekten av amlodipin/valsartan i mer än ett år. Abrupt utsättning av amlodipin/valsartan har inte orsakat någon snabb höjning av blodtrycket.

Ålder, kön, ras eller kroppsmasseindex, BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) påverkade inte svaret på amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan har inte studerats på annan patientgrupp än hypertoniker. Valsartan har studerats på patienter med genomgången hjärtinfarkt och hjärtsvikt. Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad koronarartärsjukdom.

#### Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Amlodipine/Valsartan Mylan hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskel är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i

allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på  $dp/dt$  eller på vänsterkammarens diastoliska sluttryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet på intakta djur och människa, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare på människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

#### *Användning hos patienter med hypertoni*

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärslsjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5%), typ 2-diabetes (36,1%), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6%), vänsterkammahypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9%) samt aktiv cigarettökning (21,9%).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07),  $p=0,65$ . Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2% respektive 7,7%, RR 1,38, 95% KI (1,25-1,52)  $p<0,001$ ). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95% KI (0,89-1,02),  $p=0,20$ .

#### Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den verkar selektivt på receptorsubtypen  $AT_1$ , som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av angiotensin II efter  $AT_1$ -receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade receptorsubtypen  $AT_2$ , som tycks motväga effekten av  $AT_1$ -receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på  $AT_1$ -receptorn och har mycket större (cirka 20 000 gånger) affinitet till  $AT_1$ -receptorn än till  $AT_2$ -receptorn.

Valsartan hämmar inte ACE, även kallat kininas II, som konverterar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Eftersom det inte är någon effekt på ACE och inte någon potentiering av bradykinin eller substans P, torde inte angiotensin II-antagonister orsaka hosta. I kliniska studier där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta väsentligt lägre ( $p<0,05$ ) hos patienter som fick valsartan än hos dem som fick ACE-hämmare (2,6% respektive 7,9%). I en klinisk studie på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare uppträdde hosta hos 19,5% av patienterna på valsartan och hos 19% av patienterna på tiaziddiuretika, jämfört med 68,5% av dem som behandlades med en ACE-hämmare ( $p<0,05$ ). Valsartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler av betydelse för regleringen av kardiovaskulärsystemet.

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni reduceras blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter peroral administrering av en engångsdos ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar och maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 4-6 timmar. Den

blodtryckssänkande effekten kvarstår i 24 timmar efter administreringen. Vid upprepad administrering uppnås maximal blodtryckssänkande effekt oavsett dos generellt inom 2-4 veckor och effekten bibehålls vid långtidsbehandling. Abrupt utsättning av valsartan har inte orsakat rebound-hypertoni eller andra negativa kliniska effekter.

#### Övrigt: Dubbel blockad av RAAS

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en ARB.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och ARB.

ACE-hämmare och ARB bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en ARB hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Linjäritet

Amlodipin och valsartan uppvisar linjär farmakokinetik.

### Amlodipin/Valsartan

Efter peroral administrering av amlodipin/valsartan uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan och amlodipin inom 3 respektive 6-8 timmar. Amlodipin/valsartan absorptionshastighet och omfattning motsvarar valsartans och amlodipins biotillgänglighet vid administrering i form av olika tabletter.

### Amlodipin

*Absorption:* Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64% och 80%. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

*Distribution:* Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5% av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

*Metabolism:* Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90%) i levern till inaktiva metaboliter.

*Eliminering:* Amlodipins elimination från plasma är bifasisk, med en terminal elimineringshalveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady-state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar. 10% av ursprungligt amlodipin och 60% av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urin.

### Valsartan

*Absorption:* Efter peroral administrering av endast valsartan, uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan inom 2-4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23%. Intag av föda minskar exponeringen (uppmätt med AUC) för valsartan med cirka 40% och den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) med cirka 50%, även om plasmakoncentrationerna av valsartan cirka 8 timmar efter doseringen är likartade för de patientgrupper som intog föda och för dem som var fastande. Denna minskning av AUC-värdet leder emellertid inte till kliniskt väsentlig minskning av den terapeutiska effekten och valsartan kan därför ges både med och utan föda.

*Distribution:* Valsartans distributionsvolym vid steady-state efter intravenös administrering är cirka 17 liter, vilket tyder på att valsartan inte distribueras i vävnaderna i stor omfattning. Valsartan binds kraftigt till serumproteiner (94-97%), huvudsakligen serumalbumin.

*Metabolism:* Valsartan omvandlas inte i så stor utsträckning, eftersom endast cirka 20% av dosen återvinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma vid låga koncentrationer (mindre än 10% av valsartans AUC-värde). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

*Eliminering:* Valsartan uppvisar multiexponentiell eliminationskinetik ( $t_{1/2\alpha} < 1$  timme och  $t_{1/2\beta}$  cirka 9 timmar). Valsartan elimineras främst i faeces (cirka 83% av dosen) och urin (cirka 13% av dosen), huvudsakligen i oförändrad form. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance cirka 2 l/timme och njurclearance 0,62 l/timme (cirka 30% av totala clearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

### Speciella patientgrupper

#### Pediatrisk population (yngre än 18 år)

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

#### Äldre ( $\geq 65$ år)

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos unga och äldre patienter. Hos äldre patienter tenderar amlodipins clearance att avta, vilket medför ökade värden för ytan under kurvan (AUC) och elimineringshalveringstiden. Systemiskt AUC i medeltal för valsartan är 70% högre hos äldre än hos yngre. Därför krävs försiktighet vid dosökning.

#### Nedsatt njurfunktion

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion. Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30% av totala plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

#### Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskat clearance av amlodipin, med åtföljande ökning av AUC med 40-60%. Hos patienter med lätt till måttlig, kronisk leversjukdom är exponeringen för valsartan (uppmätt med AUC-värdena) i genomsnitt dubbelt så stor som hos friska frivilliga (anpassat efter ålder, kön och vikt). Försiktighet skall iaktas hos patienter med leversjukdom (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Amlodipin/Valsartan

Följande effekter med möjlig klinisk relevans har observerats i djurstudier:

Histopatologiska tecken på inflammation i glandulärmagen sågs hos hanrättor som exponerades för cirka 1,9 (valsartan) och 2,6 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Vid högre exponeringar sågs sår och frätskador i magslemhinnan hos både han- och hondjur. Liknande förändringar sågs också i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 8,5-11,0 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan).

Ökad incidens och allvarlighetsgrad av renal tubulär basofili/hyalinisering, dilatation och cylindrar, liksom interstitiell lymfocytinflammation och arteriolar medial hypertrofi sågs vid exponering för 8-13 (valsartan) och 7-8 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Liknande förändringar sågs i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 8,5 11,0 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan).

I en utvecklingsstudie på embryofoster av råttor observerades ökade förekomster av dilaterade urinledare, missbildade bröstben och icke-förbenade tår på framtassarna vid exponering för cirka 12 (valsartan) och 10 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Dilaterade urinledare sågs också i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 12 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan). Det fanns endast ringa tecken på maternell toxicitet (måttlig minskning av kroppsvikten) i denna studie. Nivån för icke-observerad effekt avseende utvecklingseffekter sågs vid 3 (valsartan) och 4 (amlodipin) gånger högre exponering än den kliniska (baserat på AUC).

För de enskilda substanserna finns inga hållpunkter för mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

#### Amlodipin

##### Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

##### Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

##### Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

## Valsartan

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i blodet, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Jämförbara doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda värden för urea i blodet och kreatinin.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

##### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

##### Hölje:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 8000  
Talk  
Järnoxid gul (E172)

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

##### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Magnesiumstearat  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Järnoxid gul

Dragering:  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 8000  
Talk  
Järnoxid gul (E172)

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:  
Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Magnesiumstearat  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Dragering  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 8000  
Talk  
Järnoxid gul (E172)  
Järnoxid röd (E172)  
Järnoxid svart (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

*Flaskförpackningar:* Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE-blister.

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56, 98 filmdragerade tabletter och 14x1,28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 filmdragerade tabletter.

Vit flaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med vitt opakt lock i polypropen med induktionsförsegling i aluminium.

Förpackningsstorlekar: 28, 56 eller 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BURK OCH BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 80 mg valsartan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

Blister:

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

14x1 filmdragerade tabletter (endos)

28x1 filmdragerade tabletter (endos)

30x1 filmdragerade tabletter (endos)

56x1 filmdragerade tabletter (endos)

90x1 filmdragerade tabletter (endos)

98x1 filmdragerade tabletter (endos)

Flaska:

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

*För flaskförpackningar: Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.*

Öppningsdatum: \_\_\_\_\_

Datum för destruktion: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/80 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan S.A.S.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 80 mg valsartan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.

Öppningsdatum: \_\_\_\_\_

Datum för destruktion: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BURK OCH BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

Blister:

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
14x1 filmdragerade tabletter (endos)  
28x1 filmdragerade tabletter (endos)  
30x1 filmdragerade tabletter (endos)  
56x1 filmdragerade tabletter (endos)  
90x1 filmdragerade tabletter (endos)  
98x1 filmdragerade tabletter (endos)

Flaska:

28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

*För flaskförpackningar: Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.*

Öppningsdatum: \_\_\_\_\_

Datum för destruktion: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/160 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.

Öppningsdatum: \_\_\_\_\_

Datum för destruktion: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BURK OCH BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

Blister:

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

14x1 filmdragerade tabletter (endos)

28x1 filmdragerade tabletter (endos)

30x1 filmdragerade tabletter (endos)

56x1 filmdragerade tabletter (endos)

90x1 filmdragerade tabletter (endos)

98x1 filmdragerade tabletter (endos)

Flaska:

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

*För flaskförpackningar: Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.*

Öppningsdatum: \_\_\_\_\_

Datum för destruktion: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

amlodipine/valsartan mylan 10 mg/160 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.

Öppningsdatum: \_\_\_\_\_

Datum för destruktion: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Amlodipine/Valsartan Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Amlodipine/Valsartan Mylan
3. Hur du tar Amlodipine/Valsartan Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Amlodipine/Valsartan Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Amlodipine/Valsartan Mylan är och vad det används för**

Amlodipine/Valsartan Mylan-tabletter innehåller två aktiva substanser, amlodipin och valsartan. Båda dessa substanser hjälper till att kontrollera högt blodtryck.

- Amlodipin tillhör en grupp av substanser som kallas för ”kalciumkanalblockerare”. Amlodipin hindrar kalcium från att komma in i blodkärlsväggen, vilket medför att spänningen minskar i blodkärlen.
- Valsartan tillhör en grupp av substanser som kallas för ”angiotensin II-receptorantagonister”. Angiotensin II finns i kroppen och gör så att blodkärlen dras åt. Därmed höjs blodtrycket. Valsartan verkar genom att blockera effekten av angiotensin II.

Detta betyder att båda dessa substanser hjälper till att förhindra sammandragning av blodkärlen. Blodkärlen slappnar av och blodtrycket sjunker.

Amlodipine/Valsartan Mylan används för att behandla högt blodtryck hos vuxna vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med endast amlodipin eller valsartan.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Amlodipine/Valsartan Mylan**

**Ta inte Amlodipine/Valsartan Mylan**

- om du är allergisk mot amlodipin eller andra kalciumkanalblockerare. Detta kan innebära klåda, rodnad av huden eller andningssvårigheter.
- om du är allergisk mot valsartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, tala med läkare innan du tar Amlodipine/Valsartan Mylan.
- om du har allvarliga leverproblem eller gallproblem, t ex biliär cirros eller gallstas.
- om du är gravid sedan mer än 3 månader. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Amlodipine/Valsartan Mylan, se avsnittet Graviditet).
- om du har kraftigt lågt blodtryck (hypotension).
- om du har förträngning av aortaklaffen (aortastenosis) eller kardiogen chock (ett tillstånd där hjärtat inte kan leverera tillräckligt med blod till kroppen).

- om du lider av hjärtsvikt efter en hjärtattack. om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

**Om något av ovanstående gäller för dig, ta inte Amlodipine/Valsartan Mylan och tala med din läkare.**

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Amlodipine/Valsartan Mylan:

- om du har varit sjuk (kräkning eller diarré).
- om du har lever- eller njurproblem.
- om du har genomgått njurtransplantation eller om du har förträngningar i njurarnas blodkärl.
- om du har en sjukdom som påverkar njurkörtlarna, så kallad ”primär hyperaldosteronism”.
- om du har haft hjärtsvikt eller har haft en hjärtattack. Följ läkarens instruktioner för din startdos noggrant. Din läkare kan också eventuellt kontrollera din njurfunktion.
- om din läkare har sagt till dig att du har tränga valv i hjärtat (så kallad ”aortastenosis eller mitral stenosis”) eller att din hjärtmuskel är onormalt tjock (så kallad ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- om du har haft svullnad, särskilt i ansikte och hals, samtidigt som du tar andra läkemedel (inklusive ACE-hämmare). Om du får dessa symtom, sluta ta Amlodipine/Valsartan Mylan och kontakta din läkare omedelbart. Du ska aldrig ta Amlodipine/Valsartan Mylan igen.
- om du har njurproblem där blodtillförseln till dina njurar har minskat (njurartärstenos).
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

**Om något av ovanstående gäller för dig, tala med läkare innan du tar Amlodipine/Valsartan Mylan.**

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar yngre än 18 år.

### **Andra läkemedel och Amlodipine/Valsartan Mylan**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder. I vissa fall kan du behöva sluta ta ett av läkemedlen. Detta gäller särskilt de läkemedel som nämns nedan:

- ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Amlodipine/Valsartan Mylan” och ”Varningar och försiktighet”);
- diuretika (en typ av läkemedel som också kallas för vätskedrivande tabletter, vilka ökar urinmängden);
- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression);
- kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan öka kaliumnivåerna;
- vissa typer av smärtstillande läkemedel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare). Din läkare kan också kontrollera din njurfunktion;
- kramplösande medel (t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- johannesört;
- nitroglycerin och andra nitrater eller andra substanser, så kallade ”vasodilatorer”;
- läkemedel vid HIV/AIDS (t ex ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (t ex ketokonazol, itrakonazol);

- läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner (såsom rifampicin, erytromycin, klaritromycin, talitromycin);
- verapamil, diltiazem (hjärtmediciner);
- simvastatin (ett läkemedel som används för att kontrollera höga kolesterolvärden);
- dantrolen (infusion vid allvarliga störningar i kroppstemperatur);
- läkemedel som används för att skydda mot avstötning av transplantat (ciklosporin).

### **Amlodipine/Valsartan Mylan med mat och dryck**

Grapefrukt och grapefruktjuice bör inte konsumeras av människor som tar Amlodipine/Valsartan Mylan. Detta beror på att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till en ökning av blodnivåerna av den aktiva substansen amlodipin, vilket kan orsaka en oförutsägbar ökning i den blodtryckssänkande effekten av Amlodipine/Valsartan Mylan.

### **Graviditet och amning**

#### Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Amlodipine/Valsartan Mylan före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Amlodipine/Valsartan Mylan bör inte användas i början av graviditeten (de första 3 månaderna) och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

#### Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma.

Amlodipin passerar över i bröstmjölks i små mängder.

Amlodipine/Valsartan Mylan rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel kan göra dig yr. Detta kan påverka din koncentrationsförmåga. Så, om du inte vet hur detta läkemedel kommer att påverka dig, kör inga fordon, använd inga maskiner eller delta inte i några aktiviteter som kräver att du är koncentrerad.

## **3. Hur du tar Amlodipine/Valsartan Mylan**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Då får du det bästa resultatet och minskar risken för biverkningar.

Vanlig dos av Amlodipine/Valsartan Mylan är en tablett dagligen.

- Du bör ta ditt läkemedel vid samma tid varje dag.
- Svälj tablettorna med ett glas vatten.
- Du kan ta Amlodipine/Valsartan Mylan tillsammans med eller utan föda. Ta inte Amlodipine/Valsartan Mylan med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare föreslå en högre eller lägre styrka.

Överskrid inte den ordinerade dosen.

### **Amlodipine/Valsartan Mylan till äldre (65 år eller äldre)**

Din läkare bör iaktta försiktighet vid ökning av din dos.

### **Om du har tagit för stor mängd av Amlodipine/Valsartan Mylan**

Om du har tagit för många tabletter av Amlodipine/Valsartan Mylan, rådfråga en läkare omedelbart. Du kan få vätskeansamling i dina lungor (lungödem) vilket orsakar andningsproblem, detta kan uppkomma 24-48 timmar efter intag.

#### **Om du har glömt att ta Amlodipine/Valsartan Mylan**

Om du glömmer att ta ditt läkemedel, ta det så snart du kommer ihåg. Ta sedan din nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, hoppa över den dos du missat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

#### **Om du slutar att ta Amlodipine/Valsartan Mylan**

Om du slutar din behandling med Amlodipine/Valsartan Mylan kan din sjukdom förvärras. Sluta inte att ta din medicin om inte din läkare säger till.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräver omedelbar medicinsk vård:**

Ett fåtal patienter har upplevt dessa allvarliga biverkningar (*kan drabba upp till 1 av 1 000 personer*).

##### **Om något av följande inträffar, tala med din läkare omedelbart:**

Allergisk reaktion med symtom som utslag, klåda, svullnad i ansikte, läppar eller tunga, andningssvårigheter, lågt blodtryck (svimningskänsla, förvirring).

##### **Andra eventuella biverkningar av Amlodipine/Valsartan Mylan:**

**Vanliga** (kan drabba upp till 1 av 10 personer): influensa; nästäppa, halsont och svårigheter att svälja; huvudvärk; svullna armar, händer, ben, vrister eller fötter; trötthet; asteni (svaghet); rodnad och värmekänsla i ansiktet och/eller på halsen; låg kaliumnivå i blodet.

**Mindre vanliga** (kan drabba upp till 1 av 100 personer): yrsel; illamående och buksmärta; muntorrhet; dåsighet, stickande känsla eller domning i händer eller fötter; svindel; snabb puls eller hjärklappning; yrsel när du står upp; hosta; diarré; förstoppning; hudutslag, hudrodnad; svullna leder, ryggsmärta; ledsmärta; anorexi; hög kalciumnivå i blodet; hög nivå av plasmalipider; hög nivå av urinsyra i blodet; låg natriumnivå i blodet; koordinationssvårigheter; nedsatt syn; halsont.

**Sällsynta** (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer): oroskänsla; öronringningar (tinnitus); svimning; större urinmängd än vanligt eller ökad vattenkastningsfrekvens; oförmåga att få eller upprätthålla erektion; tyngdkänsla; lågt blodtryck med symtom som yrsel, förvirring; kraftig svettning; hudutslag över hela kroppen; klåda, muskelkramp; synstörning.

**Om något av dessa symtom påverkar dig allvarligt, tala med din läkare.**

**Biverkningar som rapporterats med endera av amlodipin eller valsartan och antingen inte observerats med Amlodipine/Valsartan Mylan eller observerades med en högre frekvens än med Amlodipine/Valsartan Mylan:**

##### Amlodipin

**Gå omedelbart till läkaren om du får någon av följande mycket sällsynta och allvarliga biverkningar när du har tagit detta läkemedel:**

- Plötslig väsande andning, bröstsmärtor, andfåddhet eller svårigheter att andas.
- Svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar.
- Svullnad i tunga och svalg som gör det mycket svårt att andas.
- Svåra hudreaktioner som kraftiga utslag, nässelutslag, rodnad över hela kroppen, svår klåda, blåsor, hudavflagnings och svullnad, inflammerade slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) eller andra allergiska reaktioner.
- Hjärtinfarkt, onormal hjärtfrekvens (puls).

- Inflammation i bukspottkörteln, som kan ge svåra buk- och ryggsmärtor och kraftig sjukdomskänsla.

Följande biverkningar har rapporterats. Om någon av dessa ger dig problem eller om de varar över en vecka ska du kontakta din läkare.

**Vanliga** (kan drabba upp till 1 av 10 personer): yrsel, trötthet, sömnlöshet; hjärtklappning (du känner av hjärtslagen); vallningar, svullna anklar (ödem); buksmärter, illamående.

**Mindre vanliga** (kan drabba upp till 1 av 100 personer): humörsvägningar, ångest, depression, sömnlöshet, diarré, smakförändring, svimning, oförmåga att känna smärta; syrubbingar, nedsatt syn, öronringningar; lågt blodtryck; nysningar/rinnande näsa på grund av inflammation i nässlemhinnan (rinit); matsmältningsbesvär, kräkningar; håravfall, ökad svettning, kliande hud, hudutslag, hudmissfärgning; urineringsbesvär, ökat urineringsbehov på natten, ökad urineringsfrekvens; impotens, obehag från eller förstörade bröst hos män; smärtor, sjukdomskänsla, svaghetskänsla, muskelsmärter, muskelkramp, muskelspasm, ryggont, ledvärk, viktökning eller viktminskning, förändrade tarmvanor, diarré, muntorrhet, bröstsmärtor.

**Sällsynta** (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer): förvirring.

**Mycket sällsynta** (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer): minskat antal vita blodkroppar, minskat antal blodplättar som kan leda till blåmärken eller att man blöder lätt (skador på röda blodkroppar); förhöjt blodsocker (hyperglykemi); svullet tandkött, uppsvullen buk (gastrit); onormal leverfunktion, inflammation i levern (hepatit), guldfärgad hud (gulsot), förhöjda leverenzym som kan påverka vissa medicinska tester; ökad muskeltonus (muskelspänning); inflammation i blodkärlen, ofta med hudutslag, ljuskänslighet; rubbningar där stelhet, diarré och / eller rörelsestörningar förekommer, nervskada, hosta..

#### Valsartan

**Mindre vanliga** (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

#### Yrsel, trötthet

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): minskning av röda blodkroppar och vita blodkroppar, minskning av blodplättar, feber, halsont eller munsår som beror på infektioner; spontana blödningar eller blåmärken; hög nivå av kalium i blodet; hög nivå av kreatinin i blodet, onormala levervärden; försämrad njurfunktion och kraftigt försämrad njurfunktion; svullnad främst i ansikte och svalg; muskelsmärta; hudutslag, lilaaktiga-röda fläckar; feber; klåda; allergisk reaktion; blåsbildning på huden (tecken på ett tillstånd som kallas bullös dermatit).

Om något av dessa inträffar, tala med din läkare omedelbart.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Amlodipine/Valsartan Mylan ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

*För flaskförpackningar:* Använd inom 100 dagar från första öppningstillfället.  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du ser att förpackningen är skadad eller visar tecken på förändring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

De aktiva substanserna i Amlodipine/Valsartan Mylan är amlodipin (som amlodipinbesilat) och valsartan.

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 5 mg amlodipin och 80 mg valsartan.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, makrogol 8000, talk, titandioxid (E171), järnoxid gul (E172).

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 5 mg amlodipin och 160 mg valsartan.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, hypromellos, makrogol 8000, talk, titandioxid (E171), järnoxid gul (E172).

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 10 mg amlodipin och 160 mg valsartan.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, hypromellos, makrogol 8000, talk, titandioxid (E171), järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172), järnoxid svart (E172).

### **Amlodipine/Valsartan Mylan utseende och förpackningsstorlekar**

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tabletter är ljusgula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta med "AV1" på ena sidan och "M" på andra sidan.

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Tabletterna Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg är gula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter markerade med "AV2" på ena sidan och med "M" på den andra sidan.

#### Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Tabletterna Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg är ljusbruna, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter markerade med "AV3" på ena sidan och med "M" på den andra sidan.

Amlodipine/Valsartan Mylan finns i blisterförpackningar med 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Samtliga förpackningar finns dessutom med perforerade endosblister. Förpackningarna med 14, 28, 56 och 98 tabletter finns också i standardblisterförpackningar.

Amlodipine/Valsartan Mylan finns även tillgängliga i flaskor med 28, 56 eller 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

## **Tillverkare**

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

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

### **Deutschland**

ViatrixHealthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

ViatrixPharmaceuticals, 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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Ltd.  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP ProductsSRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM.ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>