

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 80 mg valsartaani.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollane, ümmargune, ligikaudu 9 mm läbimõõduga, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „AV1” ja teisel küljel „M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane, ovaalne, ligikaudu 15,6 mm × 7,8 mm, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „AV2” ja teisel küljel „M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helepruun, ovaalne, ligikaudu 15,6 mm × 7,8 mm, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk „AV3” ja teisel küljel „M”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Amlodipine/Valsartan Mylan on näidustatud täiskasvanutele, kellel amlodipiini või valsartaani monoteeraapia ei taga piisavat vererõhu langust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Amlodipine/Valsartan Mylani soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5 mg amlodipiini või 80 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 10 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel või Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kasutamisel.

Enne toimeaineid fikseeritud annustes sisaldava kombinatsiooni kasutuselevõtmist on soovitatav üksikkomponentide (st amlodipiini ja valsartaani) annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt otstarbekas, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Ravi mugavuse tagamiseks võib valsartaani ja amlodipiini eraldi tablettide/kapslitena saavad patsiendid üle viia toimeaineid samades annustes sisaldava Amlodipine/Valsartan Mylani kasutamisele.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kliinilised andmed puuduvad raske neerukahjustusega patsientide kohta. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel tuleb jälgida kaaliumi ja kreatiini taset.

Maksakahjustus

Amlodipiin/valsartaan on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Amlodipiini/valsartaani manustamisel maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele (vt lõik 4.4) tuleb olla ettevaatlik. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamisoovitusi kehtestatud. Viies sobivaid hüpertensiivseid maksakahjustusega patsiente (vt lõik 4.1) üle amlodipiin- või amlodipiin-/valsartaanravile, tuleb kasutada kas monoterapiana või kombinatsioonravis amlodipiini väikseimat saadaolevat annust.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakate patsientide annust suurendades tuleb olla ettevaatlik. Viies sobivaid hüpertensiooniga eakaid patsiente (vt lõik 4.1) üle amlodipiin- või amlodipiin-/valsartaanravile, tuleb kasutada kas monoterapiana või kombinatsioonravis amlodipiini väikseimat saadaolevat annust.

Lapsed

Amlodipiini/valsartaani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Amlodipine/Valsartan Mylanit on soovitatav manustada koos vähese veega. Seda ravimpreparaati võib kasutada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Amlodipine/Valsartan Mylani samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR <60 ml/min/1,73m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk).
- Südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti ahenemine (nt hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia ja raske aordi stenoos).
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d). Välja arvatud juhul kui ravi jätkamine AIIRA-dega on hädavajalik, tuleb patsientidel, kes plaanivad rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati ülemäärast vererõhu langust 0,4% amlodipiin-/valsartaanravi saanud tüsistumata hüpertensiooniga patsientidest. Aktiveeritud reniin-angiotensiini süsteemiga patsientidel (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel), kes saavad angiotensiini retseptorite blokaatoreid, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Soovitatav on selle seisundi korrigeerimine enne amlodipiin-/valsartaani manustamist või hoolikas meditsiiniline jälgimine ravi alustamise ajal.

Hüpotensiooni tekkimisel amlodipiin-/valsartaaniga, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni naatriumkloriidi isotoonilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

Hüperkaleemia

Kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimite (hepariin jt) kasutamisel koos amlodipiin-/valsartaani iga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida sagedasti kaaliumi taset.

Neeruarteri stenoos

Amlodipiini/valsartaani tuleb hüpertensiooni ravis kasutada ettevaatusega ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru puhul stenoosiga patsientidel kuna vere kusihappe ja seerumi kreatiniini tase võivad sellistel patsientidel tõusta.

Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid amlodipiin/valsartaani kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Amlodipiini/valsartaani manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele tuleb olla eriti ettevaatlik.

Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ei ole vaja amlodipiin/valsartaani annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel tuleb jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi.

Angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust. Mõnedel patsientidel oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb amlodipiin/valsartaani kasutamine kohe lõpetada ja seda ei tohi uuesti määrata.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega [sealhulgas valsartaan] ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb valsartaani kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Südamepuudulikkus/varasem müokardiinfarkt

Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiivsusest, on ravi AKE inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul. Südamepuudulikkuse või varasema müokardiinfarktiga patsientide läbivaatuse hulka peab alati kuuluma neerufunktsiooni hindamine.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (*New York Heart Association Classification*, New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema mitraalklapi stenoosi või olulise, kuid mitte raske aordi stenoosiga patsientide ravimisel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite (ARB-ide) või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja ARB-e ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Amlodipiini/valsartaani ei ole uuritud teistel patsientidel kui hüpertensiooniga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonile iseloomulikud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Sageli kasutatavad antihüpertensiivsed ravimid (nt alfablokaatorid, diureetikumid) ja muud ravimid, mille kasutamisel võib esineda hüpotensiivne kõrvaltoime (nt tritsüklilised antidepressandid, prostata healoomulise hüperplaasia raviks kasutatavad alfablokaatorid) võivad suurendada kombinatsioonravimi antihüpertensiivset toimet.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Greipfruut või greipfruudimahl

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad (antikonvulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Simvastatiin

Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg ööpäevas.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Takroliimus

Esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, juhul kui seda manustatakse koos amlodipiiniga. Takroliimuse mürgistuse vältimiseks tuleb takroliimusega ravitavatele patsientidele amlodipiini manustades jälgida takroliimuse sisaldust veres ning vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Muud

Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja tsüklosporiini farmakokineetikas.

Valsartaaniga seotud koostoimed

Samaaegset kasutamist ei soovitata

Liitium

AKE inhibiitorite või AIIRA-de, sealhulgas valsartaani ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Seetõttu, samaaegse kasutamise korral on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine. Kui samaaegselt kasutatakse ka diureetikumi, võib eeldada liitiumimürgistuse riski suurenemist amlodipiin/valsartaaniga.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained

Kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamisel koos valsartaaniga on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd), sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVAd

Angiotensiin II antagonistide samaaegsel manustamisel koos MSPVAdega võib antihüpertensiivse toime väheneda. Lisaks sellele võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVAd samaaegsel kasutamisel suurendada neerufunktsiooni languse ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemise riski. Seetõttu on ravi alguses vajalik neerufunktsiooni jälgimine, samuti patsiendi piisav hüdratsioon.

Tagasihaarde transporterite inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporterite inhibiitorid (ritonaviir)

Inimese maksakoel läbi viidud *in vitro* uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporterite MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARBide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS-i kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muud

Valsartaani monoteeraapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glükokortikoidid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

Valsartaan

Ravi AIIRA-dega ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi AIIRA-dega on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta AIIRA-dega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi AIIRA-dega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-de kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleb ultraheliuuringul kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud AIIRA, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Amlodipiin eritub inimese rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini/valsartaani toime imikutele ei ole teada. Amlodipiini/valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Seetõttu ei

tohi Amlodipine/Valsartan Mylanit imetamise ajal kasutada ning tuleb üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud amlodipiin/valsartaaniga.

Valsartaan

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg-st patsienti).

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiini/valsartaani kasutavad patsiendid peavad autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestama sellega, et mõnikord võib tekkida peeringlus või väsimus.

Amlodipiin mõjutab vähe või mõõdukalt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui patsiendil esinevad ravimi manustamise tagajärjel peeringlus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla vähenenud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Amlodipiini/valsartaani ohutust on hinnatud viies kontrolliga kliinilises uuringus, kus osales 5175 patsienti, kellest 2613 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiiniga. Järgmised kõrvaltoimed leiti olevat kõige sagedamini esinevad või kõige olulisemad või raskemad: nasofarüngiit, gripp, ülitundlikkus, peavalu, minestus, ortostaatiline hüpotensioon, tursed, pehme turse, näo turse, perifeersed tursed, väsimus, õhetus, asteenia ja kuumahood.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Amlodipiin/ valsartaan	Amlodipiin	Valsartaan
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Sage	–	–
	Griip	Sage	–	–
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiinisalduse ja hematokriti langus	–	–	Teadmata
	Leukopeenia	–	Väga harv	–
	Neutropeenia	–	–	Teadmata
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	–	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemihäired	Ülitundlikkus	Harv	Väga harv	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	–	Väga harv	–
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	–	–

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Amlodipiin/ valsartaan	Amlodipiin	Valsartaan
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	–	Aeg-ajalt	–
	Ärevus	Harv	–	–
	Unetus/unehäired	–	Aeg-ajalt	–
	Meeleolu muutused	–	Aeg-ajalt	–
	Segasusseisund	–	Harv	–
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	–	–
	Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage	–
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt	–	–
	Maitschäire	–	Aeg-ajalt	–
	Ekstrapüramidaalne häire	–	Teadmata	–
	Peavalu	Sage	Sage	–
	Hüpertoonia	–	Väga harv	–
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	–
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	–	Väga harv	–
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	–
	Minestus	–	Aeg-ajalt	–
	Treemor	–	Aeg-ajalt	–
	Hüpesteesia	–	Aeg-ajalt	–
Silma kahjustused	Nägemistakistus	Harv	Aeg-ajalt	–
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	–
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Harv	Aeg-ajalt	–
	Vertiigo	Aeg-ajalt	–	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine	Aeg-ajalt	Sage	–
	Minestus	Harv	–	–
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	–	–
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	–	Väga harv	–
	Müokardiinfarkt	–	Väga harv	–
Vaskulaarsed häired	Õhetus	–	Sage	–
	Hüpotensioon	Harv	Aeg-ajalt	–
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	–	–
	Vaskuliit	–	Väga harv	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt
	Hingeldus	–	Aeg-ajalt	–
	Farüngolarüngeaalne valu	Aeg-ajalt	–	–
	Riniit	–	Aeg-ajalt	–
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Sooletegevuse muutused	–	Aeg-ajalt	–
	Kõhukinnisus	Aeg-ajalt	–	–
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	–
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	–
	Düspepsia	–	Aeg-ajalt	–
	Gastriit	–	Väga harv	–
	Igemete hüperplaasia	–	Väga harv	–
	Soole angioödeem	–	–	Väga harv
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	–
	Pankreatiit	–	Väga harv	–
	Oksendamine	–	Aeg-ajalt	–

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Amlodipiin/ valsartaan	Amlodipiin	Valsartaan
Maksa ja sapiteede häired	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid, sealhulgas vere bilirubiinisalduse tõus	–	Väga harv*	Teadmata
	Hepatiit	–	Väga harv	–
	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus	–	Väga harv	–
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	–	Aeg-ajalt	–
	Angioödeem	–	Väga harv	Teadmata
	Bulloosne dermatiit	–	–	Teadmata
	Erüteem	Aeg-ajalt	–	–
	Multiformne erüteem	–	Väga harv	–
	Eksanteem	Harv	Aeg-ajalt	–
	Liighigistus	Harv	Aeg-ajalt	–
	Valgustundlikkusreaktsioon	–	Aeg-ajalt	–
	Sügelus	Harv	Aeg-ajalt	Teadmata
	Purpur	–	Aeg-ajalt	–
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
	Naha värvuse muutus	–	Aeg-ajalt	–
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	–	Väga harv	–
	Eksfoliatiivne dermatiit	–	Väga harv	–
	Stevensi-Johnsoni sündroom	–	Väga harv	–
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	–	Teadmata	–
	Quincke'i ödeem	–	Väga harv	–
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	–
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	–
	Liigese turse	Aeg-ajalt	–	–
	Lihasspasm	Harv	Aeg-ajalt	–
	Lihasnõrkus	–	Aeg-ajalt	Teadmata
	Pahklude turse	–	Sage	–
	Raskustunne	Harv	–	–
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinitaseme tõus	–	–	Teadmata
	Urineerimishäired	–	Aeg-ajalt	–
	Nüktuuria	–	Aeg-ajalt	–
	Pollakisuuria	Harv	Aeg-ajalt	–
	Polüuuria	Harv	–	–
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	–	–	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	–	Aeg-ajalt	–
	Erektsioonihäired	Harv	–	–
	Günekomastia	–	Aeg-ajalt	–
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial	Sage	Aeg-ajalt	–
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	–	Aeg-ajalt	–
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt
	Näo turse	Sage	–	–
	Kuumahood	Sage	–	–
	Mittekardiaalne rindkerevalu	–	Aeg-ajalt	–
	Tursed	Sage	Sage	–
	Perifeersed tursed	Sage	–	–
	Valu	–	Aeg-ajalt	–
	„Lohuga“ turse	Sage	–	–

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Amlodipiin/ valsartaan	Amlodipiin	Valsartaan
Uuringud	Vere kaaliumisisalduse tõus	–	–	Teadmata
	Kehakaalu tõus	–	Aeg-ajalt	–
	Kehakaalu langus	–	Aeg-ajalt	–

* Enamasti seotud kolestaasiga

Lisainformatsioon kombinatsiooni kohta

Amlodipiini teadaolev kõrvaltoime perifeerne turse esines amlodipiin/valsartaan kombinatsiooni kasutamisel vähemal määral kui ainult amlodipiini kasutamisel. Topeltpimedates kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli perifeerse turse esinemissagedus järgmine:

% patsientidest, kellel esines perifeerne turse		Valsartaan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipiin (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

Keskmiselt esines perifeerset turset amlodipiin/valsartaan kombinatsiooni kõikide annuste kasutamisel 5,1% patsientidest.

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Üksikkomponentide puhul (amlodipiin või valsartaan) eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka amlodipiin/valsartaani võimalikeks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Amlodipiin

Sage

Unisus, pearinglus, südamepekslemine, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse.

Aeg-ajalt

Unetus, meeleoluhäired (sealhulgas ärevus), depressioon, treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, nägemishäired (sealhulgas diploopia), tinnitus, hüpotensioon, düspnoe, nohu, oksendamine, düspepsia, alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liigihigistamine, pruritus, eksanteem, lihasvalu, lihaskrambid, valu, urineerimishäired, suurenenud urineerimissagedus, impotentsus, günekomastia, valu rinnus, halb enesetunne, kaalutõus, kaalulangus.

Harv

Segasusseisund.

Väga harv

Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, allergilised reaktsioonid, hüperglükeemia, hüpertoonia, perifeerne neuropaatia, müokardiinfarkt, arütmia (sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia), vaskuliit, pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia, hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*, angioödeem, multiformne erüteem, nõgestõbi, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, fotosensitiivsus.

Teadmata

Toksiline epidermaalne nekrolüüs.

* enamasti seotud kolestaasiga

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhudest.

Valsartaan

Teadmata

Hemoglobiinisalduse langus, hematokriti langus, neutropeenia, trombotsütopeenia, kaaliumi sisalduse suurenemine seerumis, maksafunktsiooni näitajate tõus, sh bilirubiini tõus seerumis, neerupuudulikkus ja neerukahjustus, seerumi kreatiini tõus, angioödeem, lihasvalu, vaskuliit, ülitundlikkus sh seerumtõbi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Amlodipiini/valsartaani üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sh surmaga lõppevat šokki.

Amlodipiini üleannustamise tulemusena on harva teatatud mittekardiogeensest kopsutursest, mis võib ilmned hilinenud algusega (24...48 tundi pärast manustamist) ja vajada ventilatsiooni toetamist. Varased elustavad meetmed (sealhulgas vedeliku ülekoormus) perfusiooni ja südame väljutusmahu säilitamiseks võivad olla seisundit süvendavad tegurid.

Ravi

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiini/valsartaani üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

Valsartaan ja amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsi teel eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; angiotensiin II retseptori blokaatorite (ARB) kombinatsioonid; angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB) ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB01

Amlodipine/Valsartan Mylan sisaldab kahte antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toime mehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime, mille tulemusena saavutatakse suurem vererõhu langus kui kummagi ravimi eraldi kasutamisel.

Amlodipiin/valsartaan

Amlodipiini ja valsartaani kombinatsioon viib vererõhu annusega seotud täiendava languseni kogu terapeutilise annuse vahemiku lõikes. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi.

Platseebokontrolliga uuringud

Kahes platseebokontrolliga uuringus said amlodipiin/valsartaani üks kord päevas üle 1400 hüpertensiooniga patsiendi. Uuringusse kaasati kerge kuni mõõduka tüsistumata essentsiaalse hüpertensiooniga täiskasvanud (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk ≥ 95 ja < 110 mmHg). Uuringusse ei kaasatud kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiente (südamepuudulikkus, I tüüpi diabeet ja halvasti ravile alluv II tüüpi diabeet ning anamneesis viimase aasta jooksul esinenud müokardiinfarkt või insult).

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringud patsientidel, kes ei saavutanud ravivastust monoterapiaga kasutamisel

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk < 90 mmHg uuringu lõppedes) 75% amlodipiin/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest ja 62% amlodipiin/valsartaani 5 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 160 mg valsartaani kasutamisel) võrreldes 53%-ga patsientide seas, kes jätkasid valsartaani 160 mg annuse kasutamist. Amlodipiini 10 mg ja 5 mg lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg võrra võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 160 mg valsartaani võtmist.

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk < 90 mmHg uuringu lõppedes) 78% amlodipiin/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 10 mg amlodipiini kasutamisel) võrreldes 67%-ga patsientide seas, kes jätkasid 10 mg amlodipiini kasutamist. 160 mg valsartaani lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 2,9/2,1 mmHg võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 10 mg amlodipiini võtmist.

Amlodipiini/valsartaani uuriti ka aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus, kus osales 130 hüpertensiivset patsienti keskmise diastoolse vererõhuga ≥ 110 ja < 120 mmHg. Selles uuringus (vererõhu algväärtus 171/113 mmHg) viis amlodipiini/valsartaani manustamine (esialgu annuses 5 mg/160 mg, mida suurendati 10 mg/160 mg-ni) istuvas asendis mõõdetud vererõhu languseni 36/29 mmHg võrra. Võrdlusravimi lisinopriili/hüdroklorotiasiidi (esialgu annuses 10 mg/12,5 mg, mida suurendati 20 mg/12,5 mg-ni) puhul täheldatud vererõhu langus oli 32/28 mmHg.

Kahes pikaajalises jätku-uuringus püsis amlodipiini/valsartaani toime ühe aasta jooksul. Amlodipiin/valsartaan-ravi järsk lõpetamine ei kutsu esile vererõhu kiiret tõusu.

Vanus, sugu, rass või kehamassi indeks (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) ei mõjutanud amlodipiin/valsartaan ravile reageerimist.

Amlodipiini/valsartaani ei ole uuritud teistel kui hüpertensiooniga patsientidel. Valsartaani on uuritud müokardi infarkti järgselt ja südamepuudulikkusega patsientidel. Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaarterite haiguse korral.

Amlodipiin

Amlodipine/Valsartan Mylani amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja vanemad ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepärgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks kombineeritud tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepärgarteritõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall [1,25...1,52], $p < 0,001$). Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02), $p = 0,20$.

Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT₁-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptoritele ja tal on tunduvalt (ligikaudu 20000 korda) suurem afiinsus AT₁-retseptorite suhtes kui AT₂-retseptorite suhtes.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lagundab bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiini konverteerivale ensüümile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid kõha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva kõha esinemissagedus märkimisväärselt ($p < 0,05$) väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel oli anamneesis AKE inhibiitorravi ajal esinenud kuiv kõha, tekkis kõha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5%-ga AKE inhibiitorit saanud patsientidel ($p < 0,05$). Valsartaan ei seonu ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ionkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabub maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsib pikaajalise ravi ajal. Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögi-hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvalnähte.

Muud: Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrolliga uuringus (ONTARGET [*ON*going *Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] ja VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja ARB-iga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja ARB-ide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja ARB-e ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või ARB-iga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lineaarsus

Amlodipiinil ja valsartaanil on lineaarne farmakokineetika.

Amlodipiin/valsartaan

Pärast amlodipiini/valsartaani suukaudset manustamist saabub valsartaani ja amlodipiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas vastavalt 3 ja 6...8 tunni möödudes. Amlodipiini/valsartaani imendumise

kiirus ja ulatus on samaväärsed eraldi tablettidena manustatud valsartaani ja amlodipiini biosaadavusega.

Amlodipiin

Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist on seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

Valsartaan

Imendumine

Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

Jaotumine

Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Valsartaanil on multiekspponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ t ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 t). Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest). Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Patsientide erigrupid

Lapsed (alla 18-aastased)

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb

kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksakahjustusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Maksahaigusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amlodipiin/valsartaan

Võimaliku kliinilise tähtsusega loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed olid järgmised:

Isastel rottidel täheldati näärmelise mao põletiku patohistoloogilisi tunnuseid annuste puhul, mis olid ligikaudu 1,9 (valsartaan) ja 2,6 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Suuremate annuste puhul täheldati nii emastel kui isastel rottidel maolimaskesta haavandeid ja erosioone. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Neerude tubulaarse basofiilia/hüalinisatsiooni, dilatatsiooni ja silindrite, samuti lümfotsütaarse interstitsiaalse põletiku ja arterioolide mediaalse hüpertroofia esinemissageduse ja raskuse suurenemist täheldati annuste puhul, mis olid 8...13 (valsartaan) ja 7...8 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati kusejuha laienemist, rinnakulülide väärarenguid ja esikäpa luustumata faalankseid sagedamini annuste puhul, mis olid ligikaudu 12 (valsartaan) ja 10 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Kusejuhade laienemist täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 12 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg). Selles uuringus täheldati vaid minimaalseid emaslooma mürgistuse tunnuseid (mõõdukas kehakaalu langus). Mõju arengule puudus kliinilisest ekspositsioonist (põhineb AUC-l) 3 (valsartaan) ja 4 (amlodipiin) korda suuremate väärtuste puhul.

Üksikkomponentide puhul ei ole täheldatud mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet.

Amlodipiin

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmnesid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtuvalt 50 kg kaaluvast patsiendist.

Valsartaan

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnis järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hiline mine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m² alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehakaalu kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene vere urea lämmastiku sisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m² alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, sealhulgas vere jääklämmastiku ja kreatiniinisalduse suurenemine.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikatttega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 8000
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Vanilliin

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Kollane raudoksiid

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 8000
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Vanilliin

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 8000
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Vanilliin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pudeliga pakendid pärast esmast avamist:

Kasutada 100 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE blistrid.

Pakendi suurused: 14, 28, 56, 98 õhukese polümeerikattega tabletti ja 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel valge läbipaistmatu polüpropüleenist korgiga, millel on alumiiniumist isoleerkiht.

Pakendi suurused: 28, 56 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom 2900
Ungari

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA BLISTERPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 80 mg valsartaani.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

Blister:

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
98x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

Pudel:

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pudeliga pakendid: Pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 80 mg valsartaani.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett.

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA BLISTERPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

Blister:

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
98x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

Pudel:

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pudeliga pakendid: Pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA BLISTERPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett.

Blister:

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
14x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
98x1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

Pudel:

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pudeliga pakendid: Pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

amlodipine/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Amlodipine Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipinum/valsartanum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett.

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

Hävitamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
amlodipiin/valsartaan (*amlodipinum/valsartanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Amlodipine/Valsartan Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist
3. Kuidas Amlodipine/Valsartan Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Amlodipine/Valsartan Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Amlodipine/Valsartan Mylan ja milleks seda kasutatakse

Amlodipine/Valsartan Mylani tabletid sisaldavad kahte toimeainet – amlodipiini ja valsartaani. Mõlemad ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesseina, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.

See tähendab, et mõlemad nimetatud ravimid aitavad peatada veresoonte ahenemise. Selle tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Amlodipine/Valsartan Mylanit kasutatakse kõrge vererõhu raviks täiskasvanutel, kellel ei ole ainult amlodipiini või valsartaaniga saavutatud piisavat vererõhu langust.

2. Mida on vaja teada enne Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist

Amlodipine/Valsartan Mylanit ei tohi võtta

- kui olete amlodipiini või mõne teise kaltsiumikanali blokaatori suhtes allergiline. See võib tähendada sügelemist, nahapunetust või hingamisraskust.
- kui olete valsartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, pidage enne Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist nõu oma arstiga.
- kui teil esinevad tõsised maksaprobleemid või sapiprobleemid, nagu biliaarne tsirroos või kolestaas.
- kui te olete rase üle 3 kuu (Samuti on parem vältida Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist raseduse algstaadiumis, vt lõik „Rasedus“).
- kui teil on väga madal vererõhk (hüpotensioon).
- kui teil on südame aordiklapi ahenemine (aordi stenoos) või kardiogeenne šokk (seisund, mille korral teie süda ei suuda organismi piisavalt verrega varustada).
- kui teil on pärast südameinfarkti südamepuudulikkus.

- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerufunktsiooni häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Kui midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, ärge võtke Amlodipine/Valsartan Mylanit ja rääkige sellest oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil esinevad maksa- või neeruprobleemid.
- kui teile on tehtud neerusiirdamine või teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on neerupealiste haigus, mida nimetatakse primaarseks hüperaldosteronismiks.
- kui teil on esinenud südamepuudulikkust või südameinfarkti. Järgige hoollega oma arsti juhiseid ravimi algannuse kohta. Teie arst võib samuti kontrollida teie neerufunktsiooni.
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenootiks”) või et teie südames on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopaatiks”).
- kui teil on esinenud teiste ravimite (sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite) võtmise ajal turseid, eriti näol ja kurgus. Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage Amlodipine/Valsartan Mylani võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Te ei tohiks enam kunagi Amlodipine/Valsartan Mylanit võtta.
- kui teil on neeruprobleemid, mille puhul neerude verevarustus on vähenenud (neeruarteri stenoos).
- kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist ise.
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
 - aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerufunktsiooni, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Kui midagi loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile enne Amlodipine/Valsartan Mylani võtmist.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18 aasta vanustele noorukitele.

Muud ravimid ja Amlodipine/Valsartan Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See kehtib eriti allpool loetletud ravimite kohta:

- AKE inhibiitorid või aliskireen (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Amlodipine/Valsartan Mylanit“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- diureetikumid (ravimid, mida nimetatakse ka „vett väljaviivateks tablettideks“ ning mis suurendavad uriinieritust);
- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja teised kaaliumisisaldust suurendada võivad ained;
- teatud tüüpi valuvaigistid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks (MSPVAd) või selektiivseteks tsüklooksügenaas-2 inhibiitoriteks (COX-2 inhibiitorid). Arst võib kontrollida ka teie neerufunktsiooni;
- krambivastased ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon);
- naistepuna;

- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks”;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (nt rifampitsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekallete korral);
- takroliimus (kasutatakse keha immuunvastuse vähendamiseks, võimaldades kehal siirdatud organit omaks võtta);
- ravimid, mida kasutatakse siirdamise järgselt äratõukereaktsiooni vältimiseks (tsüklosporiin).

Amlodipine/Valsartan Mylan koos toidu ja joogiga

Inimesed, kes võtavad Amlodipine/Valsartan Mylanit, ei tohi tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini sisalduse suurenemist veres, mis võib viia Amlodipine/Valsartan Mylani vererõhku langetava toime ettearvamatule tugevnemiseni.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate informeerima oma arsti, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovib arst teil lõpetada Amlodipine/Valsartan Mylani kasutamine enne rasestumist või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovib teil kasutada Amlodipine/Valsartan Mylani asemel mõnda muud ravimit. Amlodipine/Valsartan Mylan ei ole soovitatav raseduse alguses (esimesel 3 kuul) ning seda ei tohi kasutada peale raseduse 3. kuud, kuna see võib tõsiselt kahjustada teie last, kui kasutada ravimit peale raseduse kolmandat kuud.

Imetamine

Öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist.

Amlodipiin eritub teadaolevalt väikestes kogustes rinnapiima.

Rinnaga toitvatele emadele ei ole Amlodipine/Valsartan Mylan soovitatav. Kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. See võib omakorda mõjutada keskendumisvõimet. Seega ärge juhtige autot ega töötage masinatega ning hoiduge keskendumisvõimet nõudvatest tegevustest, kui te ei ole kindel, kuidas see ravim teile mõjub.

3. Kuidas Amlodipine/Valsartan Mylanit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Amlodipine/Valsartan Mylani tavaline annus on üks tablett ööpäevas.

- Eelistatud on võtta oma ravimit iga päev samal kellaajal.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Amlodipine/Valsartan Mylanit võib võtta kas koos toiduga või ilma. Ärge võtke Amlodipine/Valsartan Mylanit koos greipfruudi või greipfruudimahla.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

Ärge ületage määratud annust.

Amlodipine/Valsartan Mylan ja eakad (65-aastased või vanemad)

Annuse suurendamisel peab arst olema ettevaatlik.

Kui te võtate Amlodipine/Valsartan Mylanit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Amlodipine/Valsartan Mylani tablette, pidage otsekohe nõu arstiga. Teie kopsudesse võib koguneda ülemäärane vedelik (kopsuturse), põhjustades hingeldust, mis võib tekkida 24...48 tundi pärast võtmist.

Kui te unustate Amlodipine/Valsartan Mylanit võtta

Kui te unustate ravimit võtta, võtke tablett niipea kui meelde tuleb. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Amlodipine/Valsartan Mylani võtmise

Amlodipine/Valsartan Mylani võtmise lõpetamisel võib teie seisund halveneda. Ärge lõpetage oma ravimi võtmist kui teie arst ei ole seda teile soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest meditsiinilist tähelepanu:

Vähestel patsientidel on tekkinud tõsised kõrvaltoimed. **Teavitage arsti otsekohe sellest, kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest:**

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

Allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on lööve, sügelus, näo või huulte või keele turse, hingamisraskus, vererõhu langus (nõrkustunne, pearinglus).

Väga harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 10 000-st)

Soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Muud Amlodipine/Valsartan Mylani võimalikud kõrvaltoimed:

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

Gripp; ninakinnisus, kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel; peavalu; käsivarte, labakäte, jalaäärte, pahklude või labajalgade turse; väsimus; astenia (nõrkus); näo ja/või kaela punetus ja kuumatunne; madal kaaliumisisaldus veres.

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

Pearinglus; iiveldus ja kõhuvalu; suukuivus; uimasus, käte või jalgade surisemistunne või tuimus; peapööritus; kiire südametegevus, sh südamepekslemine; pearinglus püstitõusmisel; kõha; kõhulahtisus; kõhukinnisus; nahalööve, naha punetus; liigeste turse, seljavalu; liigesevalu; isutus; kõrge kaltsiumi sisaldus veres; kõrge lipiidide sisaldus plasmas; kõrge kusihaappe sisaldus veres; madal naatriumi sisaldus veres; koordinatsioonihäired; nägemishäire; kurguvalu.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

Ärevustunne; kohin kõrvus (tinnitus); minestus; tavalisest suurem uriinieritus või uriinipakitsus; võimetus saavutada või säilitada ereksiooni; raskustunne; vererõhu langus koos sellega kaasneva pearinglusega; liigne higistamine; nahalööve üle kogu keha; sügelus; lihasspasmid; nägemishäire.

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, rääkige sellest oma arstile.

Ainult amlodipiini või valsartaani puhul täheldatud kõrvaltoimed, mida ei ole täheldatud Amlodipine/Valsartan Mylaniga või on täheldatud sagedamini kui Amlodipine/Valsartan Mylaniga:

Amlodipiin

Rääkige kohe oma raviarstiga, kui te täheldate pärast selle ravimi võtmist endal mõnd allpool loetletud väga harva esinevat, ent rasket kõrvaltoimet:

- Äkiline hingeldus, rindkerevalu, õhupuudus või hingamisraskused;
- Silmalaugude, nää või huulte turse;
- Keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust;
- Raskekujulised nahareaktsioonid, sh intensiivne nahalööve, nõgestõbi, nahapunetus üle terve kehapinna, tugev sügelus, naha villiline kahjustus, naha koorumine või turse, limaskestade põletik (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs) või muud allergilised reaktsioonid;
- Südamerabandus, südamerütmi häired;
- Kõhunäärme (pankreease) põletik, mis võib põhjustada tugevat kõhu- ja seljavalu, millega kaasneb väga halb enesetunne.

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest: kui mõni nendest kõrvaltoimetest teid häirib või kestab üle ühe nädala, pöörduge oma raviarsti poole.

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

Pearinglus; väsimus; unisus; palpitatsioonid (südamepekslemine); nahaõhetus, turse (ödeem) pahklude ümber; kõhuvalu, halb enesetunne (iiveldus).

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

Meeleolumuutused, ärevus, depressioon, unetus; värisemine, maitsetundlikkuse muutused, minestamine, valutundlikkuse vähenemine; nägemishäired, nägemise halvenemine, vilin kõrvus; madal vererõhk; ninalimaskesta põletikust (riniidist) tingitud aevastamine / vedel nohu; sooletegevuse muutused, oksendamine (halb enesetunne); juuste väljalangemine; suurenenud higistamine; nahasügelus; lööve; naha värvuse muutused; urineerimishäired; suurenenud öine urineerimisvajadus; suurenenud urineerimisvajadus; meestel: võimetus saavutada ereksiooni; rinnanäärmete ebamugavustunne või suurenemine; valu; halb enesetunne; nõrkuse tunne; lihasvalu; lihaskrambid; lihasspasmid; seljavalu; liigesevalu; kehakaalu tõus või langus; sooletegevuse muutused; kõhulahtisus; suukuivus; valu rinnus.

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

Segasus.

Väga harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 10 000-st)

Vere valgeliblede arvu vähenemine, vereliistakute (trombotsüütide) arvu vähenemine, mis võib põhjustada ebatavalisi verevalumeid või kergelt tekkivaid veritsusi (vere punaliblede kahjustus); veresuhkrusisalduse suurenemine (hüperglükeemia); igemete turse, kõhupuhitus (gastriit); maksafunktsiooni häired, maksapõletik (hepatiit), nahakollasus (kollatõbi), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mis võib mõjutada mõningaid meditsiinilisi uuringuid; suurenenud lihaspinge; veresoonte põletik, sageli koos nahalööbega, valgestundlikkus; häired, mille korral esineb jäikuse, värvinate ja/või liigutushäirete kombinatsioon, närvide kahjustus; kõha.

Valsartaan

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

Peapööritus, väsimus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, vereliistakute arvu vähenemine, palavik, infektsioonide poolt põhjustatud kurguvalu või haavandid suus; kergesti tekkivad verejooksud või verevalumid;

kõrge kaaliumi sisaldus veres; kõrge kreatiniini sisaldus veres, normist kõrvale kalduvad maksatalitluse testide tulemused; langenud neerutalitlus ja tugevalt langenud neerutalitlus; põhiliselt näo ja kõri turse; lihasvalu; lööve, lillakaspunased täpid; palavik; sügelus; allergilised reaktsioonid; villiline nahk (märk seisundist, mida kutsutakse bulloosseks dermatiidiks).

Kui teil ilmneb mõni nimetatud nähtudest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Amlodipine/Valsartan Mylanit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pudeliga pakendid: pärast esmast avamist kasutada 100 päeva jooksul. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pakend on rikutud või avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Amlodipine/Valsartan Mylan sisaldab

Amlodipine/Valsartan Mylani toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesilaadina) ja valsartaan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini ja 80 mg valsartaani.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, makrogool 8000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), vanilliin.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga tablett sisaldab 5 mg amlodipiini ja 160 mg valsartaani.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, makrogool 8000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), vanilliin.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga tablett sisaldab 10 mg amlodipiini ja 160 mg valsartaani.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos, makrogool 8000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), vanilliin.

Kuidas Amlodipine/Valsartan Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helekollased, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „AV1” ja teisel küljel „M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kollased, ovaalsed, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „AV2” ja teisel küljel „M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helepruunid, ovaalsed, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „AV3” ja teisel küljel „M”.

Amlodipine/Valsartan Mylani blisterpakendis on 14, 28, 30, 56, 90 või 98 tabletti. Kõik pakendid on saadaval perforeeritud üheannuseliste blistritega; 14, 28, 56 ja 98 tabletiga pakendid on saadaval ka standardsete blistritega.

Amlodipine/Valsartan Mylan on saadaval pudelites, mis sisaldavad 28, 56 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom 2900
Ungari

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Mylan Healthcare CZ. s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.