

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit.
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisijaltaan noin 9 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”AV1” ja toiselle puolelle ”M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti (15,6 mm × 7,8 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”AV2” ja toiselle puolelle ”M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanruskea, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti (15,6 mm × 7,8 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”AV3” ja toiselle puolelle ”M”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon.

Amlodipine/Valsartan Mylan on tarkoitettu sellaisten aikuisten hoitoon, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan amlodipiinilla tai valsartaanilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu Amlodipine/Valsartan Mylan -annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 80 mg:lla valsartaania.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 10 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania tai Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg -valmisteella.

Yksilöllisen annoksen titrausta erillisillä lääkeaineilla (ts. amlodipiinilla ja valsartaanilla) suositellaan, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmäannokseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmäannokseen voidaan harkita silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Eri tableteissa/kapseleissa valsartaania ja amlodipiinia saavat potilaat voivat hoidon helpottamiseksi siirtyä käyttämään sitä Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta, jossa on sama yhdistelmäannos.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinistä tutkimustietoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla.

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kalium- ja kreatiniinitasojen seurantaa suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmä on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai sappiteiden obstruktiivisia tiloja (ks. kohta 4.4). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun sopivien maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa amlodipiiniin tai amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmään, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Nostettaessa iäkkäiden potilaiden annosta tulee noudattaa varovaisuutta. Kun sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa amlodipiiniin tai amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmään, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

Pediatriset potilaat

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Amlodipine/Valsartan Mylan suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kera. Lääkevalmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiini johdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa liian alhaista verenpainetta todettiin 0,4 prosentilla potilaista, joiden komplisoitumatonta hypertensiota hoidettiin amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä. Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä potilailla, joilla on aktivoitunut reniini-angiotensiinijärjestelmä (esim. nestehukasta ja/tai natriumin puutteesta kärsivät potilaat, jotka saavat suuria diureettinoksia), ja jotka saavat angiotensiinireseptorin salpaajia. Tällöin suositellaan tilan korjaamista ennen amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän antamista tai tarkkaa seurantaa hoidon alkuvaiheessa.

Jos amlodipiini-valsartaani-yhdistelmähoidon aikana ilmenee hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia natriumkloridiliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Hyperkalemia

Samanaikaisen kaliumlisän, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden elimistön kaliumpitoisuutta suurentavien lääkkeiden (hepariini jne.) käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja potilaiden kaliumpitoisuutta tulee tarkkailla säännöllisesti.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuoleinen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, kun amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville tai sappiteiden tukoksista kärsiville potilaille.

Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia.

Munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiini-valsartaani-yhdistelmän annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä.

Angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien, yhteydessä. Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmä tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla (mukaan lukien valsartaanilla) (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, valsartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Sydämen vajaatoiminta/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosia tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin (ATR:n) salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR:n salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmään liittyvät yleiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Huomioitava samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Yleisesti käytetyt verenpainelääkkeet (esim. alfasalpaajat, diureetit) ja muut lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa verenpainetta alentavia haittavaikutuksia (esim. trisykliset masennuslääkkeet, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon käytetyt alfasalpaajat) voivat lisätä yhdistelmän verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Greippi tai greippimehu

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

CYP3A4-estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4-indusioijat (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, mäkikuisma)

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Simvastatiini

Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77% suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Dantroleeni (infuusio)

Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Takrolimuusi

Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

Huomioitava samanaikaisessa käytössä

Muut

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti angiotensiinikonvertaasin estäjien tai angiotensiini II:n reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, kanssa. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa litiumin samanaikaisessa annostelussa. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään käytettäessä amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja

Jos potilaalle määrätään kaliumarvoihin vaikuttavaa lääkettä valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen seuranta suositellaan.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan yhtä aikaa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava vaikutus voi heiketä. Lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa suositellaan samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.

Sisäänottokuljettajaproteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät

Ihmisen maksakudoksella tehdyt *in vitro* -tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.

RAA-järjestelmän kaksoisesto ATR:n salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että RAA-järjestelmän kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muut

Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

ATR:n salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ATR:n salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. ATR:n salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos ATR:n salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ATR:n salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ATR:n salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ATR:n salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ATR:n salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ATR:n salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiini/valsartaanin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Amlodipiini/valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoa. Siksi Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttöä ei suositella, vaan suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoisia lääkitystä, jolla on paremmin vahvistettu turvallisuusprofiili imetyksen aikaisessa käytössä, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai ennenaikaisesti syntynyt lapsi.

Hedelmällisyys

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä ei ole suoritettu klinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m²) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän turvallisuutta on selvitetty viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 5 175 potilaalla, joista 2 613 sai valsartaani-amlodipiini-yhdistelmähoitoa. Näissä tutkimuksissa yleisimmin ilmaantuneet haittavaikutukset tai kaikista merkittävimmät tai vakavimmat haittavaikutukset olivat: nasofaryngiitti, influenssa, yliherkkyys, päänsärky, pyörtyminen, ortostaattinen hypotensio, turvotus, kuoppaturvotus (pitting-ödeema), perifeerinen ödeema, uupumus, punoitus, voimattomuus ja kuumat aallot.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini ja valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
Infektiot	Nasofaryngiitti	Yleinen	--	--
	Influenssa	Yleinen	--	--
Veri ja imukudos	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--
	Neutropenia	--	--	Tuntematon
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--
Psykykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	Melko harvinainen	--
	Ahdistuneisuus	Harvinainen	--	--
	Unettomuus/unihäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--
	Sekavuus	--	Harvinainen	--
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--
	Heitehuimaus	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Asentoon liittyvä heitehuimaus	Melko harvinainen	--	--
	Makuhäiriö	--	Melko harvinainen	--
	Ekstrapyramidaalinen häiriö	--	Tuntematon	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--
	Paraestesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	--	Hyvin harvinainen	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Pyörtyminen	--	Melko harvinainen	--

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini ja valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	Vapina	--	Melko harvinainen	--
	Hypestesia	--	Melko harvinainen	--
Silmät	Näköhäiriöt	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Pyörtyminen	Harvinainen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammiooperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--
	Hypotensio	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	--	Melko harvinainen	--
	Nielun ja kurkunpään kipu	Melko harvinainen	--	--
	Nuha	--	Melko harvinainen	--
Ruoansulatuselimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--
	Ummetus	Melko harvinainen	--	--
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Dyspepsia	--	Melko harvinainen	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini ja valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--
	Suoliston angioedeema	--	--	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--
	Oksentelu	--	Melko harvinainen	--
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen	--	Hyvin harvinainen *	Tuntematon
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia	--	Melko harvinainen	--
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon
	Eryteema	Melko harvinainen	--	--
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksanteema	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Liikahikoilu	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Valoyliherkkyyssreaktiot	--	Melko harvinainen	--
	Kutina	Harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Purppura	--	Melko harvinainen	--
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksfoliativinen dermatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	--	Hyvin harvinainen	--
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	Tuntematon	--
	Quincken edeema	--	Hyvin harvinainen	--

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini ja valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--
	Lihaskouristukset	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Lihassärky	--	Melko harvinainen	Tuntematon
	Nilkkojen turvotus	--	Yleinen	--
	Painon tunne	Harvinainen	--	--
Munuaiset ja virtsatiet	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Virtsaamishäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--
	Tiheävirtsaisuus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Runsasvirtsaisuus	Harvinainen	--	--
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	--	Melko harvinainen	--
	Erektiohäiriö	Harvinainen	--	--
	Gynekomastia	--	Melko harvinainen	--
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	--	Melko harvinainen	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Yleinen	--	--
	Ohimenevä punoitus, kuumat aallot	Yleinen	--	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	--	Melko harvinainen	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--
	Perifeerinen turvotus	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--
	Kuoppautuva turvotus	Yleinen	--	--

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini ja valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
Tutkimukset	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Painon nousu	--	Melko harvinainen	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--

* Viittaa useimmiten kolestaasiin

Lisätietoja yhdistelmästä

Amlodipiinin tunnettua haittavaikutusta, perifeeristä ödeemaa, havaittiin yleisesti harvemmin potilailla, jotka saivat amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää kuin niillä potilailla, jotka saivat ainoastaan amlodipiinia. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus eri annoksilla on kuvattu seuraavassa taulukossa:

% potilaista, joilla oli perifeeristä ödeemaa		Valsartaani (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipiini (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

Perifeerisen ödeeman keskimääräinen ilmaantuvuus painotettuna tasaisesti kaikkien annosten kesken oli amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä 5,1%.

Lisätietoa yhdistelmän lääkeaineista

Aiemmin yhdistelmän jommastakummasta lääkeaineesta (amlodipiinista tai valsartaanista) raportoidut haittavaikutukset voivat olla myös amlodipiini-valsartaani-yhdistelmän mahdollisia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei olisi havaittu kliinisissä kokeissa tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Amlodipiini

<i>Yleiset</i>	Uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus.
<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus, vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia), tinnitus, hypotensio, hengenahdistus, nuha, oksentelu, dyspesia, alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema, lihaskipu, lihaskrampit, kipu, virtsaamishäiriöt, tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi, gynekomastia, rintakipu, väsymys, painonnousu, painonlasku.
<i>Harvinaiset</i>	Sekavuus.
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Leukopenia, trombositopenia, allergiset reaktiot, hyperglykemia, lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia, sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä), verisuonitulehdus, haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia, maksatulehdus, keltaisuus, kohonnut maksaentsyymiarvot*, angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys.
<i>Tuntematon</i>	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeuksellisia tapauksia on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Valsartaani

Tuntematon Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, neutropenia, trombositopenia, seerumin kaliumarvojen nousu, maksa-arvojen kohoaminen mukaan lukien seerumin bilirubiini, munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikkeneminen, seerumin kreatiniinin nousu, angioödeema, lihaskipu, vaskuliitti, yliherkkyys mukaan lukien seerumitauti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyt systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoödeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24–48 tunnin kuluessa lääkevalmisteiden ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoitoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihäilän antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä. Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erityyvä virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Valsartaani ja amlodipiini eivät todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin (ATR:n) salpaajat, yhdistelmävalmisteet; angiotensiini II -reseptorin (ATR:n) salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB01

Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteessa on yhdistettynä kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien ja valsartaani angiotensiini II -reseptorin salpaajien lääkeryhmään. Näiden

aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta ja laskee verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponenteista yksinään.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmä

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä aikaansaadaan annosriippuvainen ja additiivinen verenpainetta alentava vaikutus koko terapeuttisella annosalueella. Kerta-annoksen verenpainetta alentavan vaikutuksen on todettu kestävän 24 tunnin ajan.

Plasebokontrolloidut kliiniset tutkimukset

Yli 1 400 verenpainepotilasta sai amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää kerran vuorokaudessa kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui aikuisia, joilla oli lievä tai kohtalainen komplisoitumaton essentiaalinen verenpainetauti (keskimääräinen diastolinen verenpaine istuen ≥ 95 ja < 110 mmHg). Tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli suuria kardiovaskulaarisia riskejä – sydämen vajaatoiminta, tyypin I diabetes tai huonossa hoitotasapainossa oleva tyypin II diabetes sekä sydäninfarkti tai aivohalvaus edellisen vuoden aikana.

Aktiivikontrolloidut tutkimukset potilailla, jotka eivät saaneet hoitovastetta monoterapialla

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikeskuskaksoissokkotutkimus osoitti, että verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen < 90 mmHg) 75%:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg ja 62%:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg verrattuna pelkästään 160 mg:n valsartaania saaneen ryhmän 53%:iin niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saatu hallintaan perusjaksolla annoksella valsartaani 160 mg. 10 mg ja 5 mg amlodipiiniannoksien lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg enemmän kuin pelkkä 160 mg valsartaania.

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikansallinen kaksoissokkotutkimus osoitti, että verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen < 90 mmHg) 78%:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg verrattuna pelkästään 10 mg:n amlodipiinia saaneen ryhmän 67%:iin niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi kontrolloitua perusjaksolla annoksella amlodipiini 10 mg. 160 mg valsartaaniannoksen lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 2,9/2,1 mmHg enemmän kuin pelkkä 10 mg amlodipiinia.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää tutkittiin myös vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa 130 hypertensiopotilaan tutkimuksessa, jossa potilaiden keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa mitattuna oli ≥ 110 ja < 120 mmHg. Tutkimuksessa (lähtötason verenpaine 171/113 mmHg) amlodipiini/valsartaani-annos 5 mg/160 mg titrattuna annokseen 10 mg/160 mg laski verenpainetta istuma-asennossa 36/29 mmHg, kun taas lisinopriili/hydroklooritiatsidiannos 10 mg/12,5 mg titrattuna annokseen 20 mg/12,5 mg laski verenpainetta 32/28 mmHg.

Kahdessa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän teho säilyi yli vuoden ajan. Amlodipiini-valsartaani-hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Ikä, sukupuoli, rotu tai painoindeksi (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) eivät vaikuttaneet amlodipiini-valsartaani-vasteeseen.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla. Valsartaania on tutkittu tuoretta sydäninfarktia ja sydämen vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla. Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.

Amlodipiini

Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteeseen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiumkanavan salpaajilla, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydäniindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt -arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeen toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5–10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10–40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5–25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiaasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5%), tyypin 2 diabetes (36,1%), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6%), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9%) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9%).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95%:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja $p = 0,65$. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2% vs 7,7%, $RR = 1,38$; 95%:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja $p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; $RR = 0,96$; 95%:n luottamusväli 0,89 - 1,02, $p = 0,20$.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT₁-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. Valsartaanin aiheuttamasta AT₁-reseptorin salpauksesta johtuva plasman angiotensiini II -pitoisuuksien suureneminen saattaa stimuloida salpaamatonta AT₂-reseptoria, mikä näyttää toimivan AT₁-reseptorin välittämän vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaani ei ole AT₁-reseptorin osittainen agonisti, ja valsartaanilla on paljon suurempi (noin 20 000-kertainen) affiniteetti AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin.

Valsartaani ei estä ACE:tä eli kininaasi II:ta, joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Koska se ei vaikuta ACE:hen eikä vahvista bradykiniiniä tai substanssi-P:tä, angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät todennäköisesti aiheuta yskää. Kliinisissä tutkimuksissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, ja kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkitsevästi ($p < 0,05$) vähäisempää valsartaania saaneilla potilailla kuin ACE:n estäjää saaneilla potilailla (2,6% vs 7,9%). Kliinisessä tutkimuksessa potilaille, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana, valsartaaniryhmän koehenkilöistä 19,5% ja tiatsididiureettiryhmän koehenkilöistä 19,0% koki yskää, kun taas ACE:n estäjää saaneessa ryhmässä yskää esiintyi 68,5%:lla ($p < 0,05$). Valsartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisen säätelyn kannalta.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine-arvot saavutetaan 4–6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2–4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella, ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon ajan. Valsartaanin käytön äkillinen lopettaminen ei ole aiheuttanut rebound-hypertensiota eikä muita klinisiä haittatapahtumia.

Muuta: RAA-järjestelmän kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja ATR:n salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja ATR:n salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR:n salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä

vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla ja valsartaanilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmä

Suun kautta otetun amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmäannoksen jälkeen plasman huippupitoisuudet saavutetaan 3 (valsartaani) ja 6-8 (amlodipiini) tunnin kuluessa. Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän imeytymisen nopeus ja laajuus on samanlainen kuin jos amlodipiini ja valsartaani annosteltaisiin erillisinä tabletteina.

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64–80%. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5% verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Amlodipiini eliminoiduu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30–50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7–8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10% kanta-aineena ja 60% metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen

Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23%. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40% ja huippupitoisuuksia plasmassa ($C_{\max}$) noin 50%, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94–97%), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio

Valsartaani ei metaboloitu suuressa määrin, koska vain noin 20% annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10% valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio

Valsartaanilla on multieksponentiaalinen hajoamiskinetiikka ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ noin 9 h). Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83% annoksesta) ja virtsaan (noin 13% annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30% kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Erikoisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70% suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30% plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60%. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Maksan vajaatoimintapotilailla on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmä

Eläinkokeissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, joilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rauhasten kudospatologisia tulehdusoireita havaittiin urosrotilla altistuksella, joka oli noin 1,9-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 2,6-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen verrattuna. Suuremmalla altistuksella sekä naaras- että urosrotilla näkyi mahan limakalvojen haavaumia ja syöpymistä. Samanlaisia muutoksia havaittiin yksinomaan valsartaania käyttäneessä ryhmässä (altistus 8,5–11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Lisääntynyttä ja pahentunutta munuaistiehyeen basofiliaa/hyalinisaatiota, laajentumista ja lieriöitä kuten myös solunvälisten lymfosyyttien tulehduksia ja valtimon keskiosan liikakasvua havaittiin, kun altistus oli 8–13-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 7–8-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen nähden. Samanlaisia muutoksia havaittiin myös yksinomaan valsartaania saaneiden ryhmässä (altistus 8,5–11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa havaittiin virtsajohtimien laajentumista, rintalastan epämuodostumia ja luutumattomia etukäpälän sormijäseniä, kun altistus oli noin 12-kertainen (valsartaani) ja 10-kertainen (amlodipiini) 160 mg:n valsartaanihoitoannoksiin ja 10 mg:n amlodipiinihoitoannoksiin nähden. Laajentuneita virtsajohtimia löydettiin myös pelkästään valsartaania käyttäneiden ryhmästä (altistus 12-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden). Tässä tutkimuksessa havaittiin vain pieniä merkkejä emoon kohdistuneesta toksisuudesta (paino putosi jonkin verran). Kehitysvaikutuksia ei ollut havaittavissa (perusteena AUC)

hoitoaltistukseen nähden kolminkertaisia (valsartaani) ja nelinkertaisia (amlodipiini) altistuksia käytettäessä.

Yksittäisten lääkeaineiden ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta, klastogeenisuutta eikä karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m²-vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyyppipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m²-vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Vaniliini

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Rautaoksidi, keltainen (E172)

Päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Vaniliini

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Päällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 8000

Talkki

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Rautaoksidi, musta (E172)

Vaniliini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Purkkipakkaukset ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Käytettävä 100 päivän sisällä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 14, 28, 56, 98 kalvopäällysteistä tablettia, ja 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on valkoinen, läpinäkymätön polypropeenikorkki ja alumiinisinetti.

Pakkauskoot: 28, 56 tai 98 kalvopäällystettyä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 maaliskuu 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 tammikuu 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

Läpipainopakkaus:

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

14x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

28x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

30x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

90x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

Purkki:

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Purkkipakkaukset: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

Avaamispäivä:

Hävittämispäivä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE– LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

Avaamispäivä: _____
Hävittämispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

Läpipainopakkaus:

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

14x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

28x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

30x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

90x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

Purkki:

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Purkkipakkaukset: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

Avaamispäivä: _____

Hävittämispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.
Avaamispäivä: _____
Hävittämispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

Läpipainopakkaus:

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

14x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

28x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

30x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

56x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

90x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

98x1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu)

Purkki:

28 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Purkkipakkaukset: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.

Avaamispäivä: _____

Hävittämispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

amlodipine/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit
amlodipiini/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.
Avaamispäivä: _____
Hävittämispäivä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit.
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit.
amlodipiini/valsartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amlodipine/Valsartan Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta
3. Miten Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Amlodipine/Valsartan Mylan on ja mihin sitä käytetään

Amlodipine/Valsartan Mylan -tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, jotka ovat amlodipiini ja valsartaani. Molemmat auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiumkanavan salpaajiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että molemmat näistä lääkeaineista estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon sellaisille aikuisille, joiden verenpaineen hoito ei ole hallinnassa yksinomaan amlodipiinilla tai valsartaanilla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta

Älä käytä Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta

- jos olet allerginen amlodipiinille tai jollekin muulle kalsiumkanavan salpaajalle. Tähän saattaa liittyä kutinaa, ihon punoitusta tai hengitysvaikeuksia.
- jos olet allerginen valsartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttöä.
- jos sinulla on vakavia maksavaivoja tai sappivaivoja, esim. sappikirroosi tai kolestaasi.
- 3. raskauskuukauden jälkeen (Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttöä on hyvä välttää myös raskauden alkuvaiheessa, katso kohta Raskaus).
- jos sinulla on hyvin alhainen verenpaine (hypotensio).

- jos sinulla on aortan ahtauma (aorttastenoosi) tai kardiogeeninen sokki (tila, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan tarpeeksi verta kehoon).
- jos sairastat sydänkohtauksen jälkeistä sydämen vajaatoimintaa.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta ja keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta:

- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja.
- jos olet saanut munuaissirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on lisämunuaisiin liittyvä tila, jota kutsutaan ”primaariseksi hyperaldosteronismiksi”.
- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on ollut sydänkohtaus. Seuraa tarkasti lääkärin ohjeita aloitusannoksen osalta. Lääkäri saattaa myös tarkistaa munuaistoimintasi.
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänlähän ahtauma (”aortta- tai mitraaliläppästenoosi”), tai että sydänlihas on epänormaalin paksu (”obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia”).
- jos sinulla on ollut turvotusta, erityisesti kasvoissa tai kurkussa, muiden lääkkeiden käytön yhteydessä (mukaan lukien angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät). Jos saat näitä oireita, lopeta Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinun ei tulisi käyttää Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta uudelleen.
- jos sinulla on munuaisongelma, jossa verenvirtaus munuaisiin on vähentynyt (munuaisvaltimon ahtauma).
- jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Amlodipine/Valsartan Mylan

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä koskee erityisesti alla lueteltuja lääkkeitä:

- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä käytä Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta” ja ”Varoitukset ja varotoimet”);
- diureetit (lääkeryhmä, joka lisää elimistösi tuottaman virtsan määrää ja jota myös kutsutaan nimityksellä nesteenpoistolääkkeit);
- litium (tiettyjen depressioiden hoitoon käytetty lääke);
- kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat kohottaa kaliumpitoisuuksia;
- tiettyntyyppiset kipulääkkeit, eli ns. ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeit (NSAID-lääkkeit) tai selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät (COX-2:n estäjät). Tässä tapauksessa lääkäri saattaa myös tarkastaa munuaistesi toiminnan;

- kouristuksia estävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- mäkikuisma;
- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- lääkkeet, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeet, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli);
- lääkkeet, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (kuten rifampisiini, erytromysiini, klaritromysiini, talitromysiini);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettävä lääke);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- takrolimuusi (elimistön immuunivasteen säätelyyn, auttaa elimistöä hyväksymään siirretyn elimen);
- lääkkeet, joita käytetään elinsiirteiden hyljinnän estoon (siklosporiini).

Amlodipine/Valsartan Mylan ruuan ja juoman kanssa

Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Tavallisesti lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käytön, ennen kuin tulet raskaaksi tai heti saatua tietää, että olet raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen asemesta. Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa (kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana), eikä sitä pidä käyttää 3. raskauskuukauden jälkeen, koska raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmä voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi.

Imetys

Kerro lääkäriille, jos imetät tai aiot alkaa imettämään. Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon. Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille, ja lääkäri voi vaihtaa sinulle toisen lääkkeen, jos haluat imettää, erityisesti jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt ennenaikaisesti.

Kysy lääkäritä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta, joka voi vaikuttaa keskittymiskykyysi. Jos et ole varma, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun, älä aja, käytä koneita tai tee muita keskittymistä vaativia toimintoja.

3. Miten Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäritä, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Amlodipine/Valsartan Mylan -annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

- On suositeltavaa, että otat lääkkeesi samaan aikaan joka päivä.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää vahvuutta.

Älä ylitä määrättyä annosta.

Amlodipine/Valsartan Mylan ja iäkkäät henkilöt (65 vuotta täyttäneet)

Lääkärin on noudatettava varovaisuutta suurentaessaan annostasi.

Jos käytät enemmän Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta Amlodipine/Valsartan Mylan -tablettia, ota heti yhteys lääkäriin. Keuhkoihisi voi kertyä ylimäärin nestettä (keuhkoedeema) aiheuttaen hengenahdistusta, joka voi kehittyä 24–48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta.

Jos unohdat käyttää Amlodipine/Valsartan Mylan -valmistetta

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota unohtunut annos heti kun muistat. Sen jälkeen ota seuraava annos normaalisti. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika, älä ota unohtunutta annosta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käytön

Amlodipine/Valsartan Mylan -hoidon lopettaminen voi aiheuttaa tautisi pahenemista. Älä lopeta lääkkeesi käyttöä ellei lääkäri niin kehota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkinnällistä huomiota:

Muutamilla potilailla on ollut vakavia haittavaikutuksia. **Jos saat seuraavia vaikutuksia, kerro niistä heti lääkärille:**

Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta)

Allergisia reaktioita, joiden oireita ovat ihottuma, kutina, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine (pyöräytys, sekavuus).

Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta)

Suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (suoliston angioedeema).

Muita Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä)

Influenssa (flunssa); nenän tukkoisuus, kurkkukipu ja nielemisvaikeudet; päänsärky; käsivarsien, kämmenten, jalkojen, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen; väsymys; astenia (voimattomuus); kasvojen ja/tai kaulan punoitus ja kuumotus; alhainen kaliumpitoisuus veressä.

Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta)

Heitehuimaus; pahoinvointi ja vatsakipu; suun kuivuminen; uneliaisuus; käsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus; huimaus; sydämen tiheälyöntisyys mukaan lukien sydämentykytykset; heitehuimaus seistessä; yskä; ripuli; ummetus; ihottuma; ihon punoitus; nivelturvotus; selkäkipu, nivelkipu, anoreksia; korkea kalsiumpitoisuus veressä; korkea lipidipitoisuus plasmassa; korkea virtsahappopitoisuus veressä; alhainen natriumpitoisuus veressä; poikkeava koordinaatio; näön heikkeneminen; kurkkukipu.

Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta)

Levottomuus; korvien soiminen (tinnitus); pyörtyminen: normaalia suurempi virtsaneritys tai virtsaamistarve; kyvyttömyys saada tai ylläpitää erektio; painostava olo; alhainen verenpaine, jonka oireita ovat heitehuimaus ja sekavuus; runsas hikoilu; ihottuma joka puolella kehoa; kutina; lihaskouristukset, näköhäiriö.

Jos jokin näistä vaikutuksista on vakava, kerro siitä lääkärille.

Yksinomaan amlodipiinin tai valsartaanin käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käytön yhteydessä tai joita on havaittu useammin kuin Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen käytön yhteydessä:

Amlodipiini

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista erittäin harvinaisista vakavista haittavaikutuksista tämän lääkkeen ottamisen jälkeen:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, rintakipu, hengenahdistus tai hengitysvaikeus
- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
- kielen ja kurkun turvotus, joka aiheuttaa pahoja hengitysvaikeuksia
- vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien voimakas ihottuma, nokkosihottuma, ihon punoitus kauttaaltaan koko keholla, voimakas kutina, rakkulamuodostus, ihon hilseily ja turvotus, limakalvojen tulehdus (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tai muut allergiset reaktiot
- sydänkohtaus, poikkeava sydämensyke
- haiman tulehtuminen, joka voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua ja selkäkipua ja johon liittyy erittäin huono olo.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu. Jos jokin näistä haitoista aiheuttaa sinulle ongelmia tai oireet jatkuvat yli viikon ajan, ota yhteys lääkäriin.

Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä)

Huimaus; väsymys; uneliaisuus; sydämentykytykset (sydämensykkeen tiedostaminen); punastelu, nilkkojen turvotus (edeema); vatsakipu, pahoinvointi (huonovointisuus).

Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta)

Mielialan muutokset, ahdistuneisuus, masennus, unettomuus, vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, kivuntunnon häviäminen; näköhäiriöt, korvien soiminen; matala verenpaine; aivastelu/nenän vuotaminen, joka johtuu nenän limakalvon tulehduksesta (nuha); suolentoiminnan muutokset, oksentelu (pahoinvointi); hiustenlähtö; lisääntynyt hikoilu; ihon kutina; ihottuma; ihon värimuutos; virtsaamishäiriöt; lisääntynyt virtsaamistarve yöllä; tihtynyt virtsaamistarve; erektiokyvyttömyys; miehen rintarauhasen kipu tai suurentuminen; kipu; huonovointisuus; voimattomuuden tunne; lihaskipu; lihaskrampit; lihaskouristus; selkäkipu; nivelkipu; painon nousu tai painon lasku; suolentoiminnan muutos; ripuli; kuiva suu; rintakipu.

Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta)

Sekavuus.

Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta)

Veren valkosolujen määrän väheneminen, verihiutalemäärän väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa epätavallista mustelmien muodostumista tai verenvuotoherkkyyttä (punasolujen vaurioituminen); kohonnut verensokeri (hyperglykemia); ikenien turvotus, vatsan turvotus (gastriitti); maksan toimintahäiriö, maksatulehdus (hepatiitti), ihon keltaisuus, kohonneet maksaentsyymit, jotka saattavat vaikuttaa joihinkin laboratoriotutkimustuloksiin; lisääntynyt lihasjännitys; verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma, valoyliherkkyys; sairaudet joihin liittyy kankeutta, vapinaa ja/tai liikehäiriöitä, hermovaurio; yskä.

Valsartaani

Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta)
Huimaus, väsymys

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Punaisten ja valkoisten verisolujen väheneminen, verihiutaleiden väheneminen, kuume, infektiosta johtuva kurkkukipu tai suun haavaumat; spontaanit verenvuodot tai mustelmat; korkea kaliumpitoisuus veressä; korkea kreatiinipitoisuus veressä, poikkeavat maksakokeiden tulokset; huonontunut munuaistoiminta; turvotus pääasiassa kasvoissa ja kurkussa; lihaskipu; ihottuma, purppuranpunaiset täplät; kuume; kutina; allerginen reaktio; rakkuloiden muodostuminen iholle (rakkulaihottuman oire).

Jos havaitset yllämainittuja haittavaikutuksia, kerro niistä heti lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Purkkipakkaukset: Käytä avattu pakkaus 100 päivän sisällä.
Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että se on avattu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Amlodipine/Valsartan Mylan sisältää

Amlodipine/Valsartan Mylan -valmisteen vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesilaattina) ja valsartaani.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia ja 80 mg valsartaania.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, makrogoli 8000, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), vaniliini.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia ja 160 mg valsartaania.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, makrogoli 8000, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), vaniliini.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia ja 160 mg valsartaania.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, makrogoli 8000, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), vaniliini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”AV1” ja toiselle puolelle ”M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”AV2” ja toiselle puolelle ”M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanruskeita, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”AV3” ja toiselle puolelle ”M”.

Amlodipine/Valsartan Mylan on saatavana läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 14, 28, 30, 56, 90, tai 98 tablettia. Kaikki pakkauskoot ovat saatavana yksittäispakattuina läpipainopakkauksina. 14, 28, 56 ja 98 tabletin pakkauskoot ovat saatavana myös tavanomaisina läpipainopakkauksina.

Amlodipine/Valsartan Mylan on saatavana myös purkeissa, jotka sisältävät 28, 56 tai 98 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Виа́трис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OU
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España
Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Ltd.
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.