|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall Amlodipine/Valsartan Mylan bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/VR/0000246731) jiġu enfasizzati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amlodipine-valsartan-mylan> |

**ANNESS I**

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg ta’ amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 80 mg valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 5 mg ta’ amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 160 mg valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 10 mg ta’ amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 160 mg valsartan.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (Pilloli)

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, safra ċara, tonda, b’dijametru ta’ madwar 9 mm, bikonvessa, imnaqqxa b’“AV1” fuq naħa u “M” fuq l-oħra.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, safra, ovali, madwar 15.6 mm × 7.8 mm, bikonvessa, imnaqqxa b’“AV2” fuq naħa waħda u “M” fuq in-naħa l-oħra.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita, kannella ċar, ovali, madwar 15.6 mm × 7.8 mm, bikonvessa, imnaqqxa b’“AV3” fuq naħa waħda u “M” fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Kura għall-pressjoni li tkun għolja b’mod naturali.

Amlodipine/Valsartan Mylan huwa indikat għall-użu fl-adulti li jkollhom pressjoni għolja li ma tkunx kontrollata b’terapija ta’ amlodipine jew valsartan mogħtija waħidhom.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

Id-doża ta’ Amlodipine/Valsartan Mylan rakkomandata hija pillola waħda kuljum.

*Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita*

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg jista’ jingħata lill-pazjenti li ma jkollhomx pressjoni kontrollata tajjeb b’amlodipine 5 mg jew valsartan 80 mg waħidhom.

*Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita*

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg jistgħu jingħataw lil pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata b’mod adegwat b’amlodipine 5 mg jew valsartan 160 mg waħidhom.

*Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita*

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg jistgħu jingħataw lil pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom ma tkunx ikkontrollata b’mod adegwat b’amlodipine 10 mg jew valsartan 160 mg waħidhom jew ma’ Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Huwa rakkomandat li d-dożi tal-komponenti (i.e. amlodipine u valsartan) ikunu miżjuda b’mod individwali qabel ma’ tkun konsidrata l-bidla għal fuq doża-fissa kombinata. Meta jkun klinikament xieraq, bidla diretta minn monoterapija għal kombinazzjoni b’doża fissa tista’ tiġi konsidrata.

Għall-konvenjenza, pazjenti li qed jieħdu amlodipine u valsartan minn pilloli/kapsuli separati jistgħu jinqalbu għal Amlodipine/Valsartan Mylan li fihom l-istess dożi tal-komponenti.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment renali*

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f’pazjenti b’indeboliment renali qawwi.

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-dożaġġ għall-pazjenti li għandhom indeboliment renali ħafif għal moderat. Meta jkun hemm indeboliment renali moderat, ta’ min jagħmel monitoraġġ tal-livelli ta’ potassium u krejatinina.

*Indeboliment tal-fwied*

Amlodipine/Valsartan Mylan huwa kontra-indikat f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied qawwi (ara sezzjoni 4.3).

Għandha tintuża kawtela meta jingħata amlodipine/valsartan lill-pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-fwied jew mard ta’ imblokkar tal-marrara (ara sezzjoni 4.4). F’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat mingħajr kolestażi, l-ogħla doża rakkomandata ta’ valsartan hija 80 mg. Ma ġiex stabbilit reġim ta’ dożaġġ ta’ amlodipine għal pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif sa moderat. Meta pazjenti eliġibbli bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.1) li għandhom indeboliment epatiku jinqalbu għal amlodipine jew amlodipine/valsartan, għandha tintuża l-inqas doża disponibbli ta’ amlodipine bħala monoterapija jew tal-komponent ta’ amlodipine, rispettivament.

*Pazjenti anzjani (età 65 sena jew aktar)*

F’pazjenti anzjani, hija meħtieġa l-kawtela meta tkun qed tiżdied id-doża. Meta pazjenti eliġibbli anzjani bi pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.1) jinqalbu għal amlodipine jew amlodipine/valsartan, għandha tintuża l-inqas doża disponibbli ta’ amlodipine bħala monoterapija jew tal-komponent ta’ amlodipine, rispettivament.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ amlodipine/valsartan fit-tfal ta’ taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Użu orali.

Huwa rakkomandat li Amlodipine/Valsartan Mylan jittieħed ma’ ftit ilma. Il-prodott mediċinali jista’ jintuża mal-ikel jew mingħajru.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, għad-derivati dihydropyridine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Indeboliment tal-fwied qawwi, ċirrożi tal-marrara jew kolestażi.
* L-użu fl-istess ħin ta’ Amlodipine/Valsartan Mylan ma’ mediċinali prodotti li jkun fihom aliskiren f’pazjenti b’dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliewi (GFR <60 ml/min/1.73 m2) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).
* It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
* Pressjoni baxxa severa.
* Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
* Imblokk tal-passaġġ ta’ tfigħ ’il barra tal-ventrikolu tax-xellug (eż. kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva u stenosi aortika ta’ grad għoli).
* Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament instabbli wara infart mijokardijaku akut.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ amlodipine fi kriżi ta’ pressjoni għolja ma ġietx stabbilita.

Tqala

L-antagonoisti tar-Riċetturi ta’ Angiotensin II (AIIRAs) m’għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm ma jkunx ikkunsidrat bħala meħtieġ li l-kura b’AIIRA titkompla, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandha titbiddlilhom il-kura kontra l-pressjoni għolja għal oħra alternattiva b’mediċini kontra l-pressjoni għolja li għandhom profil ta’ sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjostikata, kura b’AIIRAs għandha titwaqqaf immedjatament, u, jekk xieraq, għandha tinbeda kura alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Pazjenti nieqsa mis-sodium u/jew volum

Pressjoni baxxa eċċessiva dehret f’0.4% tal-pazjenti b’pressjoni għolja mingħajr kumplikazzjonijiet li kienet kurata b’amlodipine/valsartan fi studji kontrollati bi plaċebo. F’pazjenti b’sistema ta’ renin-angiotensin attivata (bħal pazjenti nieqsa mill-melħ u/jew volum li qed jirċievu dożi ta’ dijuretiċi għoljin) li qed jirċievu imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin, tista’ taqa’ l-pressjoni b’mod sintomatiku. Qabel tibda l-kura b’amlodipine/valsartan huwa rakkomandat li din tiġi kkoreġuta jew inkella jkun hemm sorveljanza medika mill-qrib meta tibda l-kura.

Jekk taqa’ l-pressjoni b’amlodipine/valsartan, il-pazjent għandu jitqiegħed mindud wiċċu ‘l fuq u jekk ikun meħtieġ, jingħata infużjoni fil-vina b’ilma bil-melħ. Il-kura tista’ titkompla meta l-pressjoni tkun ġiet stabbilizzata.

Iperkalimja

L-użu fl-istess ħin ma’ sustanzi li fihom potassium, dijuretiċi li ma jneħħux il-potassium, sustanzi li jittieħdu flok il-melħ li fihom il-potassium, jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jgħollu l-livelli ta’ potassium (eparina, eċċ) għandhom jintużaw bil-kawtela u b’monitoraġġ frekwenti tal-livelli ta’ potassium.

Stenożi tal-arterja renali

Amlodipine/valsartan għandu jintuża b’kawtela għall-kura tal-pressjoni għolja f’pazjenti b’stenożi unilaterali jew bilaterali tal-arterji renali jew stenożi ta’ kilwa waħda minħabba li l-livelli ta’ urea fid-demm u l-kreatinina fis-serum jistgħu jiżdiedu f’pazjenti bħal dawn.

Trapjant tal-kliewi

Sal-lum għad m’hemmx esperjenza bl-użu ta’ amlodipine/valsartan f’pazjenti li riċentement ħadu trapjant tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Valsartan, fil-parti l-kbira jiġi eliminat mhux mibdul permezz tal-bajl. F’pazjenti b’indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta’ amlodipine hija mtwwla u l-valuri ta’ AUC huma ogħla; rakkomandazzjonijiet ta’ dożaġġ ma ġewx stabbiliti. Għandha ssir attenzjoni partikolari meta amlodipine/valsartan jingħata lill-pazjenti li jsofru minn indeboliment ħafif jew moderat jew mard ta’ imblokkar tal-marrara.

F’pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif sa moderat mingħajr kolestażi, l-ogħla doża rakkomandata ta’ valsartan hija 80 mg.

Indeboliment renali

M’hemmx bżonn ta’ tibdil fid-dożaġġ ta’ amlodipine/valsartan għall-pazjenti li għandhom indeboliment ħafif għal moderat (GFR >30 ml/min/1.73 m2). Meta jkun hemm indeboliment renali moderat, ta’ min jagħmel monitoraġġ tal-livelli ta’ potassium u krejatinina.

Pazjenti b’kondizzjoni primarja b’livelli għoljin ta’ aldosterone

Pazjenti b’kondizzjoni primarja b’livelli għoljin ta’ aldosterone m’għandhomx jiġu kurati b’valsartan li hu antagonist ta’ angiotensin II peress li s-sistema ta’ renin-angiotensin tagħħom hija effettwata mill-marda naturali.

Anġjoedima

Anġjoedima, inkluż nefħa tal-larinġi u tal-glottide, li jikkawżaw imblukkar tas-sistema tan-nifs u/jew nefħa tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-farinġi u/jew tal-ilsien, ġew irrappurtati f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura b’valsartan. Uħud minn dawn il-pazjenti kienu esperjenzaw anġjoedima bi prodotti mediċinali oħrajn, inkluż inibituri ta’ enzima li tikkonverti l-anġjotensina (ACE). Amlodipine/valsartan għandu jitwaqqaf minnufih f’pazjenti li jiżviluppaw anġjoedima, u m’għandux jerġa’ jingħatalhom.

Anġjoedema intestinali

Ġiet irrapportata anġjoedema intestinali f’pazjenti ttrattati b’antagonisti tar-riċetturi tal-anġjotensin II, [inkluż valsartan] (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-pazjenti kellhom uġigħ addominali, dardir, rimettar u dijarea. Is-sintomi għaddew wara l-waqfien tal-antagonisti tar-riċetturi tal-anġjotensin II. Jekk tiġi djanjostikata anġjoedema intestinali, valsartan għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda monitoraġġ xieraq sakemm isseħħ riżoluzzjoni sħiħa tas-sintomi.

Insuffiċjenza tal-qalb/infart postmijokardijaku

Bħala konsegwenza tal-inibizzjoni tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, tibdil fil-funzjoni renali jista’ jkun mistenni f’indvidwi li huma suxxettibli. F’pazjenti b’insuffiċjenza severa tal-qalb li jkollhom funzjoni renali li tiddependi mill-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone, kura b’inibituri ta’ ACE u antagonisti tar-riċettur ta’ angiotensin kienet assoċjata ma’ oligurja u/jew ażotemja li tavvanza u (rarament) insuffiċjenza akuta renali u/jew mewt. Konsegwenzi simili kienu rappurtati b’valsartan. Evalwazzjonijiet ta’ pazjenti b’insuffiċjenza tal-qalb jew infart postmijokardijaku għandhom dejjem jinkludu valutazzjoni tal-funzjoni renali.

Fi studju fit-tul, kontrollat bi plaċebo (PRAISE-2) b’amlodipine f’pazjenti b’NYHA (Klassifikazzjoni tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb Ta’ New York) III u IV, insuffiċjenza tal-qalb b’etjoloġija mhux iskemika, amlodipine kien assoċjat ma’ numru akbar ta’ rapporti ta’ edima fil-pulmun minkejja li ma kienx hemm differenza sinifikanti fin-numru ta’ pazjenti li esperjenzaw insuffiċjenza tal-qalb li marret għall-agħar meta mqabbla mal-plaċebo.

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jigu użati b’kawtela f’pazjenti b’insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, għaliex jistgħu iżidu r-riskju li jkun hemm avvenimenti kardjovaskulari u mwiet.

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrijali

Bħal ma jiġri bis-sustanzi vażodilaturi l-oħrajn kollha, kawtela speċjali hi indikata f’pazjenti li jsofru minn stenożi tal-mitrija jew minn stenożi sinifikanti tal-aorta li mhijiex ta’ grad għoli.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Hemm evidenza li l-użu fl-istess ħin ta’ inibituri ta’ ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II (ARBs) jew aliskiren iżid ir-riskju ta’ pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi). Imblokk doppju ta’ RAAS permezz tal-użu kombinat ta’ inibituri ta’ ACE, ARBs jew aliskiren għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Jekk terapija b’imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-superviżjoni ta’ speċjalista u tkun suġġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demm. Inibituri ta’ ACE u ARBs m’għandhomx jintużaw fl-istess ħin f’pazjenti b’nefropatija dijabetika.

Amlodipine/valsartan ma kienx studjat f’ebda popolazzjoni ta’ pazjenti oħrajn apparti dawk li jsofru minn pressjoni għolja.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Interazzjonijiet komuni għall-kombinazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

*Għandu jitqies bl-użu fl-istess ħin*

*Sustanzi oħrajn li jbaxxu l-pressjoni*

Sustanzi oħrajn li jbaxxu l-pressjoni li jintużaw ta’ spiss (eż. imblokkaturi tar-riċetturi alpha, dijuretiċi) u prodotti mediċinali oħrajn li jista’ jkollhom reazzjonijiet avversi li jbaxxu l-pressjoni (eż. mediċini triċikliċi kontra d-depressjoni, imblokkaturi tar-riċetturi alpha għall-kura ta’ iperplażja beninna tal-prostata) jistgħu jżidu l-effett kontra l-pressjoni għolja tal-kombinazzjoni.

Interazzjonijiet marbuta ma’ amlodipine

*Użu fl-istess ħin mhuwiex rakkomandat*

*Grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut*

L-għoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minħabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

*Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess ħin*

*Inibituri ta’ CYP3A4*

L-użu fl-istess ħin ta' amlodipine ma' inibituri ta’ CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

*Sustanzi li jinduċu CYP3A4 (sustanzi kontra l-konvulżjonijiet [eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone], rifampicin, Hypericum perforatum)*

Malli jingħata flimkien ma’ indutturi magħrufa ta’ CYP3A4, il-konċentrazzjoni ta’ amlodipine fil-plażma tista’ tvarja. Għalhekk, il-pressjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata u għandha titqies ir-regolamentazzjoni tad-doża kemm waqt kif ukoll wara l-medikazzjoni konkomitanti b’mod partikolari ma’ indutturi qawwija ta’ CYP3A4 (eż. rifampicin, hypericum perforatum).

*Simvastatin*

L-għoti fl-istess ħin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

*Dantrolene (infużjoni)*

F'annimali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-għoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minħabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rrakkomandat li l-għoti fl-istess ħin ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermja malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

*Tacrolimus*

Hemm riskju ta’ żieda fil-livelli ta’ tacrolimus fid-demm meta jingħata flimkien m’amlodipine. Sabiex tiġi evitata t-tossiċità ta’ tacrolimus, l-għoti t’amlodipine f’pazjent ikkurat b’tacrolimus jeħtieġ monitoraġġ tal-livelli ta’ tacrolimus fid-demm u aġġustament fid-doża ta’ tacrolimus meta jkun xieraq.

*Għandu jitqies waqt l-użu fl-istess ħin*

*Oħrajn*

Fi studji kliniċi ta' interazzjoni, amlodipine ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ta' ciclosporin.

Interazzjonijiet marbuta ma’ valsartan

*L-użu fl-istess ħin mhux rakkomandat*

*Lithium*

Żidiet riversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta’ lithium fis-serum u tossiċità kienu rappurtati waqt li lithium kien qiegħed jingħata flimkien mal-inibituri tal-enzima li tibdel angiotensin jew antagonisti tar-riċettur ta’ anġjotensin II, inkluż valsartan. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta’ lithium fis-serum waqt li jkunu qed jingħataw flimkien. Jekk jintuża wkoll dijuretiku, ir-riskju ta' tossiċità b’lithium jaf jiżdied aktar b'amlodipine/valsartan.

*Dijuretiċi li ma jneħħux il-potassium, sustanzi ta’ potassium, sustanzi li jintużaw flok il-melħ li fihom il-potassium u sustanzi oħra li jistgħu jgħollu l-livelli ta’ potassium*

Jekk prodott mediċinali li jaffettwa l-livelli ta’ potassium se jkollu jiġi ordnat f’taħlita ma’ valsartan, aħjar isir monitoraġġ tal-livelli ta’ potassium fil-plażma.

*Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess ħin*

*Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAID’s), inklużi inibituri selettivi COX-2, acetylsalicylic acid (>3 g/jum), u NSAID’s mhux selettivi*

Meta antagonisti ta’ angiotensin II jingħataw fl-istess ħin ma’ NSAID’s, jista’ jitnaqqas l-effett ta’ kontra l-pressjoni għolja. Minbarra hekk, l-użu fl-istess ħin ta’ antagonisti ta’ angiotensin II u NSAID’s jista’ jżid ir-riskju li l-funzjoni renali tiħżien u potassium fis-serum jogħla. Għaldaqstant monitoraġġ tal-funzjoni renali fil-bidu tal-kura huwa rakkomandat, kif ukoll li l-pazjenti jkun idratat sew.

*Inibituri tat-trasportatur tat-teħid (rifampicin, ciclosporin) jew trasportatur tal-effluss (ritonavir)*

Ir-riżultati ta' studju *in vitro* bit-tessut tal-fwied tal-bniedem jindikaw li valsartan huwa substrat tat-trasportatur tat-teħid epatiku OATP1B1 u tat-trasportatur tal-effluss epatiku MRP2. L-għoti fl-istess ħin ta' inibituri tat-trasportatur tat-teħid (rifampicin, ciclosporin) jew tat-trasportatur tal-effluss (ritonavir) jista' jżid l-espożizzjoni sistemika għal valsartan.

*Imblokk doppju ta’ RAAS b’ARBs, inibituri ta’ ACE jew aliskiren*

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju tas-sistema RAAS permezz tal-użu kombinat ta’ inibituri ta’ ACE, ARBs jew aliskiren, hu assoċjat ma’ frekwenza ogħla ta’ avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) meta mqabbel mal-użu ta’ sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

*Oħrajn*

L-użu ta’ valsartan waħdu ma weriex interazzjonijiet ta’ sinifikat kliniku b’dawn is-sustanzi li ġejjin: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

*Amlodipine*

Is-sigurtà ta’ amlodipine fit-tqala umana ma ġietx stabbilita. Fi studji fuq l-annimali, ġie osservat effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b’dożi għoljin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkunx hemm alternattiva iżjed sigura u meta l-marda nnifisha ġġorr riskju akbar għall-omm u għall-fetu.

*Valsartan*

L-użu ta AIIRAs mhuwiex rakkomandat fl-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-uzu ta’ AIIRAs huwa kontraindikat fit-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta’ teratoġeniċità wara espożizzjoni għal inibituri ACE waqt l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, żieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m’hemmx dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b’AIIRAs, riskji jixtiebhu jistgħu jeżistu għal din il-klassi ta’ prodott mediċinali. Sakemm kura b’AIIRA kontinwa hija kkunsidrata essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw għal tqala għandhom jinqalbu għal kura alternattiva kontra l-pressjoni għolja li għandha profil ta’ sigurtà stabbilit qћall-uzu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanjostikata, il-kura b’AIIRAs għandha titwaqqaf mill-aktar fis possibbli, u jekk approprjat, kura alternattiva għandha tinbeda.

Espożizzjoni għall-kura ta’ AIIRA fit-tieni u t-tielet trimestri huwa magħruf li jinduċi tossiċità tal-fetu uman (funzjoni renali mnaqqsa, oligoidramnios*,* ittardjar tal-ossifikazzjoni tal-kranju) u tossiċità fit-trabi wara it-twelid (indeboliment renali, pressjoni baxxa, iperkalemia) (ara sezzjoni 5.3).

Jekk kien hemm espożizzjoni għal AIIRAs mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rakkomandat li jsir kontroll bl-ultrasound tal-funzjoni renali u l-kranju.

Trabi li ommhom ħadet AIIRAs għandhom jkunu taħt osservazzjoni mill-qrib għal pressjoni baxxa (ara ukoll sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Treddigħ

Amlodipine jiġi eliminat fil-ħalib uman. Il-proporzjon tad-doża materna rċevut mit-tarbija ġie stmat f’firxa interkwartili ta’ 3 – 7%, b’massimu ta’ 15%. L-effett ta’ amlodipine / valsartan fuq it-trabi mhuwiex magħruf. M’hemm l-ebda tagħrif disponibbli dwar l-użu ta’ Amlodipine/Valsartan Mylan waqt it-treddigħ. Għalhekk Amlodipine/Valsartan Mylan mhuwiex irrakkomandat u kuri alternattivi bi profili ta’ sigurtà li huma stabbiliti aħjar waqt it-treddigħ huma preferibbli, speċjalment meta jkun qed isir treddigħ ta’ tarbija tat-twelid jew tarbija li twieldet qabel iż-żmien.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji kliniċi fuq il-fertilità b’amlodipine/valsartan.

*Valsartan*

Valsartan ma kellu l-ebda effetti avversi fuq il-prestazzjoni riproduttiva ta’ firien irġiel jew nisa b’dożi orali ta’ sa 200 mg/kg/kuljum. Din id-doża hija 6 darbiet ogħla mid-doża massima rrakkomandata fil-bniedem fuq bażi ta’ mg/m2 (kalkulazzjonijet jassumu doża orali ta’ 320 mg/kuljum u pazjent ta’ 60-kg).

*Amlodipine*

Bidliet bijokimiċi riversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f’xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta’ amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fl-istudju li sar fuq far wieħed, kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Pazjenti li jsuqu karozzi jew iħaddmu magni waqt li jkunu qed jieħdu amlodipine/valsartan għandhom iqisu li kultant jista’ jkun hemm sturdament jew għeja.

Amlodipine jista’ jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine jbatu minn sturdament, uġigħ ta’ ras, għeja jew dardir, il-ħila ta’ reazzjoni tista’ tkun indebolita.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

Is-sigurtà ta’ amlodipine/valsartan ġiet evalwata f’ħames studji kliniċi kontrollati b’5,175 pazjent, li 2,613 minnhom irċevew valsartan kombinat ma’ amlodipine. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin instabu li huma l-aktar frekwenti jew l-aktar importanti jew qawwija: nasofarinġite, influwenza, sensitività eċċessiva, uġigħ ta’ ras, sinkope, taqa’ l-pressjoni kif tqum, edima, edima li titgħattan, edima tal-wiċċ, edima periferali, għeja, issir ruxxan, astenja u fawra.

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi kienu klassifikati taħt titli ta’ frekwenzi bil-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

| **Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA** | **Reazzjonijiet avversi** | **Frekwenza** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Amlodipine/Valsartan** | **Amlodipine** | **Valsartan** |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Nażofarinġite | Komuni | -- | -- |
| Influwenza | Komuni | -- | -- |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Emoglobina u ematokrit imnaqqsa | -- | -- | Mhux magħruf |
| Lewkopenija | -- | Rari ħafna | -- |
| Newtropenija | -- | -- | Mhux magħruf |
| Tromboċitopenija, xi kultant b’purpura | -- | Rari ħafna | Mhux magħruf |
| Disturbi fis-sistema immuni | Sensittività eċċessiva | Rari | Rari ħafna | Mhux magħruf |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Ipergliċemija | -- | Rari ħafna | -- |
| Iponatrimija | Mhux komuni | -- | -- |
| Disturbi psikjatriċi | Dipressjoni | -- | Mhux komuni | -- |
| Ansjetà | Rari | -- | -- |
| Insomnja/disturbi fl-irqad | -- | Mhux komuni | -- |
| Tibdil kbir fil-burdata | -- | Mhux komuni | -- |
| Konfużjoni | -- | Rari | -- |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Koordinazzjoni mhux normali | Mhux komuni | -- | -- |
| Sturdament | Mhux komuni | Komuni | -- |
| Sturdament mal-waqqaf | Mhux komuni | -- | -- |
| Disgewżja | -- | Mhux komuni | -- |
| Disturbi ekstrapiramidali | -- | Mhux magħruf | -- |
| Uġigħ ta’ ras | Komuni | Komuni | -- |
| Ipertonja | -- | Rari ħafna | -- |
| Paresteżija | Mhux komuni | Mhux komuni | -- |
| Newropatija periferali, newropatija | -- | Rari ħafna | -- |
| Ħedla tan-ngħas | Mhux komuni | Komuni | -- |
| Sinkope | -- | Mhux komuni | -- |
| Tregħid | -- | Mhux komuni | -- |
| Ipoestesija | -- | Mhux komuni | -- |
| Disturbi fl-għajnejn | Disturb fil-vista | Rari | Mhux komuni | -- |
| Indeboliment fil-vista | Mhux komuni | Mhux komuni | -- |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Tinnitus | Rari | Mhux komuni | -- |
| Vertigo | Mhux komuni | -- | Mhux komuni |
| Disturbi fil-qalb | Palpitazzjonijiet | Mhux komuni | Komuni | -- |
| Sinkope | Rari | -- | -- |
| Takikardija | Mhux komuni | -- | -- |
| Arritmiji (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikulu, u fibrillazzjoni tal-atriju) | -- | Rari ħafna | -- |
| Infart mijokardijaku | -- | Rari ħafna | -- |
| Disturbi vaskulari | Fwawar | -- | Komuni | -- |
| Pressjoni baxxa | Rari | Mhux komuni | -- |
| Pressjoni baxxa mal-waqqaf | Mhux komuni | -- | -- |
| Vaskulite | -- | Rari ħafna | Mhux magħruf |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Sogħla | Mhux komuni | Rari ħafna | Mhux komuni |
| Qtugħ ta’ nifs | -- | Mhux komuni | -- |
| Uġigħ fil-farinġi u l-larinġi | Mhux komuni | -- | -- |
| Rinite | -- | Mhux komuni | -- |
| Disturbi gastro-intestinali | Skumdità fl-addome, uġigħ fin-naħa ta’ fuq tal-addome | Mhux komuni | Komuni | Mhux komuni |
| Tibdil fid-drawwa tal-ippurgar | -- | Mhux komuni | -- |
| Stitikezza | Mhux komuni | -- | -- |
| Dijarea | Mhux komuni | Mhux komuni | -- |
| Ħalq xott | Mhux komuni | Mhux komuni | -- |
| Dispepsja | -- | Mhux komuni | -- |
| Gastrite | -- | Rari ħafna | -- |
| Iperplasja tal-ħniek | -- | Rari ħafna | -- |
| Anġjoedema intestinali | - | - | Rari ħafna |
| Dardir | Mhux komuni | Komuni | -- |
| Pankreatite | -- | Rari ħafna | -- |
| Rimettar | -- | Mhux komuni | -- |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, inkluż żieda fil-bilirubin fid-demm | -- | Rari ħafna\* | Mhux magħruf |
| Epatite | -- | Rari ħafna | -- |
| Kolestażi ġol-fwied, suffejra | -- | Rari ħafna | -- |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Alopeċja | -- | Mhux komuni | -- |
| Anġjoedima | -- | Rari ħafna | Mhux magħruf |
| Dermatite bl-imsiemer | -- | -- | Mhux magħruf |
| Eritema | Mhux komuni | -- | -- |
| Eritema multiformi | -- | Rari ħafna | -- |
| Eksantema | Rari | Mhux komuni | -- |
| Iperidrożi | Rari | Mhux komuni | -- |
| Reazzjonijiet ta’ fotosensittività | -- | Mhux komuni | -- |
| Ħakk | Rari | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Purpura | -- | Mhux komuni | -- |
| Raxx | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Telf ta’ kulur fil-ġilda | -- | Mhux komuni | -- |
| Urtikarja u forom oħrajn ta’ raxx | -- | Rari ħafna | -- |
| Dermatite esfoljattiva | -- | Rari ħafna | -- |
| Sindrome ta' Stevens-Johnson | -- | Rari ħafna | -- |
| Edima ta’ Quincke | -- | Rari ħafna | -- |
| Disturbi muskoluskelet-triċi u tat-tessuti konnettivi | Artralġja | Mhux komuni | Mhux komuni | -- |
| Uġigħ fid-dahar | Mhux komuni | Mhux komuni | -- |
| Nefħa fil-ġogi | Mhux komuni | -- | -- |
| Spażmi fil-muskoli | Rari | Mhux komuni | -- |
| Mijalġja | -- | Mhux komuni | Mhux magħruf |
| Nefħa fl-għaksa | -- | Komuni | -- |
| Sensazzjoni ta’ toqol | Rari | -- | -- |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Żieda ta’ kreatinina fid-demm | -- | -- | Mhux magħruf |
| Disturb fl-għamil tal-awrina | -- | Mhux komuni | -- |
| Nokturja | -- | Mhux komuni | -- |
| Pollakijurja | Rari | Mhux komuni | -- |
| Poliurja | Rari | -- | -- |
| Insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi | -- | -- | Mhux magħruf |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | Impotenza | -- | Mhux komuni | -- |
| Disfunzjoni tal-erezzjoni | Rari | -- | -- |
| Ġinekomastja | -- | Mhux komuni | -- |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Astenja | Komuni | Mhux komuni | -- |
| Skumdità, telqa tal-ġisem | -- | Mhux komuni | -- |
| Għeja kbira | Komuni | Komuni | Mhux komuni |
| Edima fil-wiċċ | Komuni | -- | -- |
| Fwawar, fwawar tal-menopawsa | Komuni | -- | -- |
| Uġigħ fis-sider mhux ġej mill-qalb | -- | Mhux komuni | -- |
| Edima | Komuni | Komuni | -- |
| Edima periferali | Komuni | -- | -- |
| Uġigħ | -- | Mhux komuni | -- |
| Edima li tħaffer | Komuni | -- | -- |
| Investigazzjoni-jiet | Żieda fil-potassju fid-demm | -- | -- | Mhux magħruf |
| Żieda fil-piż | -- | Mhux komuni | -- |
| Tnaqqis fil-piż | -- | Mhux komuni | -- |

\* Konsistenti l-aktar ma’ kolestasi

Aktar tagħrif dwar il-kombinazzjoni

Edima periferali, effett sekondarju magħruf ta’ amlodipine, kien osservat b’mod ġenerali b’frekwenza aktar baxxa f’pazjenti li rċevew il-kombinazzjoni amlodipine/valsartan milli f’dawk li rċevew amlodipine waħdu. Fi provi kliniċi double-blind b’kontroll, l-edima periferali li seħħet mad-doża kienet kif ġej:

| % ta’ pazjenti li kellhom edima periferali | | **Valsartan (mg)** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| **Amlodipine (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 |

Il-medja tal-edima periferali li seħħet, meqjusa b’mod ugwali fil-medda tad-dożi kollha kienet 5.1% bil-kombinazzjoni amlodipine/valsartan.

Aktar tagħrif dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rappurtati qabel b’wieħed mill-komponenti (amlodipine jew valsartan) jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali b’amlodipine/valsartan ukoll, anki jekk ma dehrux waqt il-provi kliniċi jew waqt il-perjodu ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

*Amlodipine*

|  |  |
| --- | --- |
| *Komuni* | Ngħas, sturdament, palpitazzjonijiet, uġigħ addominali, dardir, nefħa fl-għekiesi. |
| *Mhux komuni* | Nuqqas ta’ rqad, bidliet fil-burdata (fosthom ansjetà), dipressjoni, tregħid, disgewżja, sinkope, ipoestesija, disturb viżwali (fosthom diplopja), żanżin tal-widnejn, pressjoni baxxa, dispneja, rinite, rimettar, dispepsja, alopeċja, purpura, tidnis tal-ġilda, iperidrosi, ħakk, exanthema, uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ fil-muskoli, uġigħ, disturb fl-għamil tal-awrina, żieda fil-frekwenza tal-awrina, impotenza, ginekomastja, uġigħ fis-sider, telqa kbira, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż. |
| *Rari* | Konfużjoni. |
| *Rari ħafna*  *Mhux*  *magħrufa* | Lewkoċitopenija, tromboċitopenija, reazzjonijiet allerġiċi, ipergliċemija, ipertonija, newropatija periferali, infart mijokardijaku, arritmija (fosthom bradikardija, takikardija ventrikolari u fibrillazzjoni atrijali), vaskulite, pankreatite, gastrite, iperplasija ġinġivali, epatite, suffejra, żieda fl-enzimi tal-fwied\*, anġjoedema, eritema multiformi, urtikarja, dermatite esfoljattiva, sindrome ta’ Stevens-Johnson, edema ta’ Quincke, fotosensittività.  Nekroliżi Epidermali Tossika |

\* konsistenti l-aktar ma’ kolestasi

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

*Valsartan*

|  |  |
| --- | --- |
| *Mhux magħruf* | Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematocrit, newtropenja, tromboċitopenja, żieda fil-potassium tas-serum, żieda fil-valuri tal-funzjoni tal-fwied inkluż żieda fil-bilirubin tas-serum, insuffiċjenza u indeboliment tal-kliewi, livell ogħla ta’ kreatinina fis-serum, anġjoedima, majalġja, vaskulite, sensittività eċċessiva inkluż mard tas-serum. |

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

M’hemmx esperjenza ta’ doża eċċessiva b’amlodipine/valsartan. L-aktar sintomu ta’ doża eċċessiva b’valsartan huwa pressjoni baxxa li tinħass bil-qawwa flimkien ma’ sturdament. Doża eċċessiva b’amlodipine tista’ twassal għal vażodilatazzjoni periferali eċċessiva u, possibilment, *reflex* takikardja. Pressjoni baxxa ħafna li tista’ ddum, inkluż xokk li jista’ jwassal għall-mewt, kienu rrappurtati b’amlodipine.

Edima pulmonari mhix kardjoġenika rarament ġiet rapportata bħala konsegwenza ta’ doża eċċessiva t’amlodipine li tista’ timmanifesta b’bidu tardiv (24-48 siegħa wara t-teħid) u tkun teħtieġ sostenn ventilatorju. Miżuri risuxxettivi bikrija (li jinkludu eċċess ta’ fluwidi) biex iżżomm perfużjoni u żbokk kardijaku jistgħu jkunu fatturi preċipitattivi.

Kura

Jekk id-doża tkun għada kif ittieħdet, il-pazjent jista’ jew jiġi mġiegħel jirremetti jew issirlu lavanda gastrika. L-użu ta’ faħam attivat f’voluntiera b’saħħithom eżatt wara jew sa sagħtejn wara li tkun ittieħdet doża ta’ amlodipine intweriet li naqset b’mod sinifikanti l-assorbiment ta’ amlodipine. Meta taqa’ l-pressjoni b’amlodipine/valsartan b’mod li jkun hemm sintomi kliniċi, għandu jkun hemm support attiv għall-qalb, inklużi monitoraġġ frekwenti tal-funzjoni tal-qalb u tas-sistema respiratorja, jittellgħu d-driegħ, u għandha ssir attenzjoni għall-volum ta’ fluwidi li jiċċirkolaw u l-volum ta’ awrina. Mediċina li ddejjaq il-vini tista’ tgħin sabiex jiġi ristabbilit it-ton tal-vini u l-pressjoni tad-demm, sakemm ma jkunx hemm kontraindikazzjoni għall-użu tagħha. Calcium gluconate mogħti minn ġol vina jista’ jgħin biex ireġġa’ lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-calcium.

Kemm valsartan u amlodipine mhux probabbli li jitneħħew bid-dijalisi tad-demm.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema ta’ renin-angiotensin; imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II (ARBs), kombinazzjonijiet; imblokkaturi tar-riċetturi ta’ angiotensin II (ARBs) u imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju, Kodiċi ATC: C09DB01

Amlodipine/Valsartan Mylan jikkombina żewġ sustanzi kontra l-pressjoni għolja ma’ mekkaniżmi kumplimentari sabiex tkun kontrollata l-pressjoni tad-demm f’pazjenti b’pressjoni għolja naturali: amlodipine huwa membru ta’ klassi li huma antagonisti ta’ calcium u valsartan ta’ klassi ta’ mediċini li huma antagonisti ta’ angiotensin II. Il-kombinazzjoni ta’ dawn iż-żewġ sustanzi twassal għal effett kontra l-pressjoni għolja adittiv, b’mod li l-pressjoni titbaxxa aktar milli kieku jingħataw il-mediċini waħidhom.

Amlodipine/valsartan

Il-kombinazzjoni ta’ amlodipine ma’ valsartan twassal għal tnaqqis addittiv fil-pressjoni tad-demm li huwa marbut mad-doża fil-medda tad-doża terapewtika tiegħu. L-effett kontra l-pressjoni għolja b’doża waħda tal-kombinazzjoni dam jippersisti għal 24 siegħa.

*Provi kkontrollati bi plaċebo*

’Il fuq minn 1,400 pazjent irċevew amlodipine/valsartan darba kuljum f’żewġ provi kontrollati bi plaċebo. Adulti bi pressjoni għolja naturali mingħajr komplikazzjonijiet, ħafifa għal moderata (medja tal-pressjoni tad-demm dijastolika waqt li jkunu bilqiegħda ≥95 u <110 mmHg) kienu reklutati. Pazjenti b’riskji kardjovaskulari għoljin – insuffiċjenza tal-qalb, dijabete tat-tip I u dijabete tat-tip II li mhix kontrollata u pazjenti li xi darba kellhom infart mijokardijaku jew attakk ta’ puplesija fl-aħħar sena – kienu esklużi.

*Provi kkontrollati b’mod attiv f’pazjenti li ma wieġbux għal monoterapija*

Prova f’ħafna ċentri, randomised, double-blind, active-controlled, bi grupp parallel wasslet għal pressjoni tad-demm normali (il-pressjoni dijastolika ta’ bilqiegħda l-aktar baxxa kienet <90 mmHg fl-aħħar tal-prova) f’pazjenti li ma kienux kontrollati sew b’valsartan 160 mg f’75% tal-pazjenti kurati b’amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg u 62% tal-pazjenti kurati b’amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg, imqabbla ma’ 53% tal-pazjenti li baqgħu fuq valsartan 160 mg. Meta ngħata wkoll amlodipine 10 mg u 5 mg kien hemm aktar tnaqqis fil-pressjoni tad-demm sistolika/dijastolika ta’ 6.0/4.8 mmHg u 3.9/2.9 mmHg, rispettivament imqabbla ma’ pazjenti li baqgħu fuq valsartan 160 mg waħdu.

Prova f’ħafna ċentri, randomised, double-blind, active-controlled, bi grupp parallel wasslet għal pressjoni tad-demm normali (il-pressjoni sistolika ta’ bilqiegħda l-aktar baxxa kienet <90 mmHg fl-aħħar tal-prova) f’pazjenti li ma kinux kontrollati sew b’amlodipine 10 mg f’78% tal-pazjenti kurati b’amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg, imqabbla ma’ 67% tal-pazjenti li baqgħu fuq amlodipine 10 mg. Meta ngħata wkoll valsartan 160 mg kien hemm aktar tnaqqis fil-pressjoni tad-demm sistolika/dijastolika ta’ 2.9/2.1 mmHg meta mqabbla ma’ pazjenti li baqgħu fuq amlodipine 10 mg waħdu.

Amlodipine/valsartan kien studjat ukoll fi studju active-controlled ta’ 130 pazjent bi pressjoni għolja bil-pressjoni dijastolika bilqiegħda medja ≥110 mmHg u <120 mmHg. F’dan l-istudju (il-linja bażi tal-pressjoni tad-demm kienet 171/113 mmHg), b’reġimen ta’ amlodipine/valsartan ta’ 5 mg/160 mg miżjuda għal 10 mg/160 mg naqqset il-pressjoni tad-demm ta’ bilqiegħda b’36/29 mmHg meta mqabbla ma’ 32/28 mmHg b’reġimen ta’ lisinopril/hydrochlorthiazide 10 mg/12.5 mg miżjuda għal 20 mg/12.5 mg.

F’żewġ studji follow-up fit-tul, l-effett ta’ amlodipine/valsartan inżamm għal aktar minn sena waħda. Meta amlodipine/valsartan twaqqaf f’daqqa, ma kienx hemm żieda f’daqqa tal-pressjoni tad-demm.

L-età, is-sess, ir-razza jew l-indiċi tal-massa tal-ġisem (≥30 kg/m2, <30 kg/m2) ma kellhomx effett fuq ir-rispons għal amlodipine/valsartan.

Amlodipine/valsartan ma kienx studjat f’ebda popolazzjoni ta’ pazjenti apparti dawk li jbatu minn pressjoni għolja. Valsartan kien studjat f’pazjenti li kienu sofrew minn infart mijokardijaku u insuffiċjenza tal-qalb. Amlodipine kien studjat f’pazjenti li jsofru minn anġina kronika stabbli, anġina vażospastika u mard tal-arterja koronarja dokumentat b’anġjografija.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f’Amlodipine/Valsartan Mylan jinibixxi d-dħul mill-membrana ta’ joni ta’ calcium fil-muskoli tal-qalb u l-muskoli vaskulari lixxi. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta’ amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassanti fuq il-muskoli vaskulari lixxi, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza vaskulari periferali u fil-pressjoni tad-demm. Tagħrif sperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma’ siti ta’ twaħħil ta’ dihydropyridine kif ukoll ma’ oħrajn li mhumhiex dihydropyridine. Il-proċessi ta’ kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli vaskulari lixxi huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta’ joni ta’ calcium barra miċ-ċelluli għal ġo fihom minn kanali ta’ joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dożi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine inaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għal tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demm kemm meta l-pazjent ikun mindud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ma jkunx akkompanjat b’tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta’ catecholamine fil-plażma ma’ dożaggi fuq tul ta’ żmien.

Hemm korrelazzjoni diretta bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effett f’kemm pazjenti żgħażagħ kif ukoll dawk anzjani.

F’pazjenti bil-pressjoni għolja b’funzjoni renali normali, dożi terapewtiċi ta’ amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-resistenza vaskulari renali u żieda fir-rata ta’ filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-frazzjoni ta’ filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b’mediċini oħra li jinblukkaw il-kanali tal-calcium, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serħan u waqt l-eżerċizzju (jew mixi) f’pazjenti b’funzjoni ventrikulari normali kurati b’amlodipine wrew b’mod ġenerali żieda żgħira fl-indiċi kardijaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji imodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma’ effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta’ dożi terapewtiċi lil annimali u bnedmin b’saħħithom, anki meta ngħata ma’ *beta blockers* fil-bnedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sinoatrijali jew tal-passaġġ atrijoventrikulari f’annimali jew f’bnedmin b’saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma’ beta blockers lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew anġina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri tal-elektrokardjogramma.

*Użu f’pazjenti bi pressjoni għolja*

Studju randomised u *double-blind* ta’ morbidità u mortalità msejjaħ Prova b’kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa’ kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar ġodda: amlodipine 2.5‑10 mg/kuljum (imblukkatur tal-kanali tal-kalċju) jew lisinopril 10‑40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma’ dawk ta’ dijuretiċi thiazide, chlorthalidone 12.5‑25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn ħafifa sa moderata.

Total ta’ 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta’ 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta’ riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddaħħlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta’ mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b’lipoproteina ta’ densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikolu tax-xellug minn dijanjosi b’elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta’ sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien taħlita ta’ mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone:proporzjon tar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90‑1.07) p=0.65. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta’ insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta’ taħlita komposta ta’ tragward finali kardjovaskulari) kienet ogħla b’mod sinifikanti fil-grupp ta’ amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta’ chlorthalidone (10.2% kontra 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25‑1.52] p <0.001). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89‑1.02] p=0.20.

Valsartan

Valsartan huwa sustanza attiva meta jittieħed mill-ħalq, potenti u jaħdem bħala antagonist speċifiku tar-riċettur ta’ angiotensin II. Jaħdem b’mod selettiv fuq ir-ricettur tas-sottotip AT1, li huwa risponsabbli mill-effetti magħrufa ta’ angiotensin II. Iż-żieda fil-livelli ta’ angiotensin II fil-plażma li sseħħet meta valsartan jinblokka r-riċetturi AT1 tista’ tistimula r-riċettur tas-sottotip AT2, li milli jidher għandu l-effett oppost għal dak tar-riċettur AT1. Valsartan ma jidhirx li għandu effett parzjali ta’ agonist tar-riċettur AT1 u għandu affinità ħafna akbar (b’madwar 20,000 darba) għar-riċettur AT1 milli għar-riċettur AT2.

Valsartan ma jaħdimx bħala impeditur ta’ ACE, magħruf ukoll bħala kininase II, li jaqleb angiotensin I f’angiotensin II u jkisser bradykinin. Peress li m’għandux effett fuq ACE u ma jqawwix lil bradykinin jew is-sustanza P, antagonisti ta’ angiotensin II mhux probabbli li jwasslu għas-sogħla. Fi provi kliniċi fejn valsartan kien imqabbel ma’ impedituri ACE, il-pazjenti kurati b’valsartan kellhom frekwenza anqas b’mod sinifikanti (p <0.05) ta’ sogħla xotta minn dawk kurati b’impedituri ACE (2.6% kontra 7.9% rispettivament). Fi prova klinika b’pazjenti li kienu sofrew minn sogħla xotta waqt terapija b’impeditur ACE, 19.5% tal-pazjenti tal-prova li kienu qed jirċievu valsartan u 19.0% ta’ dawk li kienu qed jirċievu dijuretiċi thiazide kellhom sogħla, imqabbla ma’ 68.5% ta’ dawk ikkurati b’impedituri ACE (p<0.05%). Valsartan la jintrabat ma’ u lanqas jinblokka riċetturi ta’ ormoni oħrajn jew kanali ta’ joni magħrufin għall-importanza tagħhom fir-regolazzjoni kardjovaskulari.

L-għotja ta’ valsartan lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja twassal għal waqa’ fil-pressjoni tad-demm mingħajr ma jkun hemm effett fuq ir-rata tal-polz.

F’ħafna pazjenti, wara l-għotja ta’ doża waħda mill-ħalq, l-attività kontra l-pressjoni għolja tibda fi żmien sagħtejn, u l-pressjoni tad-demm tinżel l-aktar fi żmien 4‑6 sigħat. L-effett kontra l-pressjoni għolja jibqa’ jippersisti sa 24 siegħa minn meta jingħata. Meta jittieħed b’mod regolari, il-pressjoni tad-demm taqa’ l-aktar b’kwalunkwe doża li tingħata fi żmien 2‑4 ġimgħat u tibqa tinżamm waqt terapija fit-tul. Meta valsartan jitwaqqaf f’daqqa, il-pressjoni ma terġax titla’ b’effett *rebound* u ma jkunx hemm effetti avversi kliniċi oħrajn.

Oħrajn: imblokk doppju tas RAAS

Żewġ provi kbar, ikkontrollati, li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] u VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) eżaminaw l-użu tal-kombinazzjoni ta’ inibitur ta’ ACE flimkien ma’ ARB.

ONTARGET kien studju li twettaq f’pazjenti bi storja medika ta’ mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari, jew dijabete mellitus tip 2 akkumpanjat minn evidenza ta’ ħsara fl-organu aħħari. VA NEPHRON-D kien studju li twettaq f’pazjenti b’dijabete mellitus tip 2 u nefropatija dijabetika.

Dawn l-istudji ma wrew l-ebda effett ta’ benefiċċju sinifikanti fuq ir-riżultati renali u/jew kardjovaskulari u l-mortalità, filwaqt li ġiet osservata żieda fir-riskju ta’ iperkalimja, ħsara akuta fil-kliewi u/jew pressjoni baxxa meta mqabbla ma’ monoterapija. Minħabba l-kwalitajiet farmakodinamiċi simili tagħhom, dawn ir-riżultati huma rilevanti wkoll għal inibituri ta’ ACE u ARBs oħrajn.

Għalhekk, inibituri ta’ ACE u imblokkatur tar-riċetturi ta’ angiotensin II (ARBs) m’għandhomx jintużaw fl-istess ħin f’pazjenti b’nefropatija dijabetika (ara sezzjoni 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) kien studju maħsub biex jittestja l-benefiċċju li jiżdied aliskiren ma’ terapija standard ta’ inibitur ta’ ACE jew ARB f’pazjenti b’dijabete mellitus tip 2 u mard kroniku tal-kliewi, mard kardjovaskulari, jew it-tnejn. L-istudju twaqqaf kmieni minħabba żieda fir-riskju ta’ riżultati avversi. Mewt kardjovaskulari u puplesija t-tnejn kienu numerikament iktar frekwenti fil-grupp ta’ aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo, u avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta’ interess (iperkalimja, pressjoni baxxa u disfunzjoni tal-kliewi) ġew irrappurtati b’mod iktar frekwenti fil-grupp ta’ aliskiren milli fil-grupp tal-plaċebo.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Linearità

Amlodipine u valsartan għandhom farmakokinetiċi linjari.

Amlodipine/Valsartan

Wara li amlodipine/valsartan jittieħed mill-ħalq l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ valsartan u amlodipine jintlaħqu fi 3 u 6‑8 sigħat, rispettivament. Ir-rata u l-grad ta’ assorbiment ta’ amlodipine/valsartan huma ekwivalenti għal bijodisponibilità ta’ valsartan u amlodipine meta jingħataw bħala pilloli waħidhom.

Amlodipine

*Assorbiment*

Wara li jittieħdu mill-ħalq dożi terapewtiċi ta’ amlodipine waħdu, il-konċentrazzjonijiet ta’ amlodipine fil-plażma jilħqu l-quċċata tagħhom f’6‑12‑il‑siegħa. Il-bijodisponibilità assoluta kienet kalkulata bejn 64% u 80%. Il-bijodisponibilità ta’ amlodipine mhix affettwata mill-ikel.

*Distribuzzjoni*

Il-volum ta’ distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b’amlodipine wrew li madwar 97.5% tal-mediċina li tkun qed tiċċirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

*Bijotrasformazzjoni*

Amlodipine huwa metabolizzat b’mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi.

*Eliminazzjoni*

L-eliminazzjoni ta’ amlodipine mill-plażma tinqasam f’żewġ fażijiet, b’half life ta’ eliminazzjoni terminali ta’ madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilħqu stat fiss wara l-għotja kontinwa ta’ 7‑8‑ijiem. Għaxra fil-mija ta’ amlodipine oriġinali u 60% tal-metaboli ta’ amlodipine jitneħħew fl-awrina.

Valsartan

*Assorbiment*

Wara li valsartan jittieħed waħdu mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet ta’ valsartan fil-plażma jilħqu l-quċċata tagħhom f’2‑4 sigħat. Il-medja tal-bijodisponibilità assoluta hija 23%. L-ikel inaqqas l-esponiment (kif imkejjel bl-AUC) għal valsartan b’madwar 40% u l-quċċata tal-konċentrazzjoni fil-plażma (Cmax) b’madwar 50%, għalkemm wara 8 sigħat minn meta jkunu ħadu d-doża, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ valsartan ikunu simili kemm fil-gruppi li jkunu kielu kif ukoll dawk li jkunu sajmin. Madankollu, dan it-tnaqqis fl-AUC ma jurix tnaqqis klinikament sinifikanti fl-effett terapewtiku, u għalhekk valsartan jista’ jingħata bl-ikel jew mingħajr ikel.

*Distribuzzjoni*

Il-volum ta’ distribuzzjoni ta’ valsartan fi stat fiss wara li jingħata ġol-vina huwa madwar 17‑il litru, li jindika li valsartan ma jinfirixx b’mod estensiv fit-tessuti. Valsartan jintrabat b’mod qawwi mal-proteini tas-serum (94‑97%), l-aktar mal-albumina tas-serum.

*Bijotrasformazzjoni*

Valsartan ma jiġix mibdul b’mod estensiv peress li 20% tad-doża biss tiġi rkuprata bħala metaboliti. Fil-plażma kien identifikat metabolit hydroxy f’konċentrazzjonijiet baxxi (anqas minn 10% tal-AUC ta’ valsartan). Dan il-metabolit m’għandux attività farmakoloġika.

*Eliminazzjoni*

Valsartan juri kinetiċi ta’ tħassir multiesponenzjali (t½α <1 h t½ß madwar 9 h). Valsartan jitneħħa l-aktar mal-ippurgar (madwar 83% tad-doża) u fl-awrina (madwar 13% tad-doża), l-aktar bħala l-mediċina mhux mibdula. Wara li jingħata ġol-vina, it-tneħħija ta’ valsartan minn ġol-plażma hija madwar 2 l/h u t-tneħħija renali hija 0.62 l/h (madwar 30% tat-tneħħija totali). Il-half life ta’ valsartan hija 6 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika (età taħt it-18‑il sena)*

M’hemmx tagħrif farmakokinetiku fil-popolazzjoni pedjatrika.

*Anzjani (età minn 65 sena ‘l fuq)*

Il-ħin li jdumu biex jintlaħqu l-quċċati tal-konċentrazzjonijiet ta’ amlodipine fil-plażma huma simili fiż-żgħażagħ u fil-pazjenti anzjani. F’pazjenti anzjani, it-tneħħija ta’ amlodipine għandha t-tendenza li tonqos, li tikkawża żidiet fl-erja taħt il-kurva (AUC) u l-half life tal-eliminazzjoni. Il-medja tal-AUC sistemiku ta’ valsartan ikun 70% ogħla fl-anzjani milli fiż-żgħażagħ, għaldaqstant hija meħtieġa l-kawtela meta tkun qed tiżdied id-doża.

*Indeboliment renali*

Il-farmakokinetiċi ta’ amlodipine mhumiex affettwati b’mod sinifikanti mill-indeboliment renli. Kif mistenni minn sustanza li t-tneħħija renali tagħha tgħodd biss għal 30% tat-tneħħija totali mill-plażma, m’hemmx korrelazzjoni bejn il-funzjoni renali u l-esponiment sistemiku għal valsartan.

*Indeboliment tal-fwied*

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta’ amlodipine f’pazjenti b’indeboliment epatiku hija limitata ħafna. Pazjenti b’indeboliment tal-fwied għandhom tneħħija ta’ amlodipine imnaqqsa li tirriżulta f’żieda ta’ madwar 40‑60% fl-AUC. Il-medja tal-esponiment (imkejla bil-valuri tal-AUC) għal valsartan f’pazjenti b’mard kroniku tal-fwied ħafif għal moderat, hija d-doppju ta’ dik f’voluntiera b’saħħithom (abbinati bl-età, sess u piż tal-ġisem). Għandha tintuża kawtela f’pazjenti b’mard tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Amlodipine/Valsartan

Reazzjonijiet avversi li dehru fi studji b’annimali li jistgħu jkollhom rilevanza klinika kienu kif ġej:

Sinjali istopatoloġici ta’ infjammazzjoni tal-istonku glandulari dehru f’firien maskili b’esponimenti ta’ madwar 1.9 (valsartan) u 2.6 (amlodipine) darbiet id-dożi kliniċi ta’ 160 mg valsartan u 10 mg amlodipine. B’dożi ogħla kien hemm ulċerazzjonijiet u tmermir tal-mukoża tal-istonku f’annimali kemm femminili kif ukoll maskili. Bidliet simili dehru anki fil-grupp ta’ valsartan waħdu (esponimenti ta’ 8.5‑11.0‑il darba d-doża klinika ta’ 160 mg valsartan).

Żieda fin-numru ta’ każijiet u severità ta’ bażofilja/*hyalinisation* tubulari renali, dilazzjoni u kasts, kif ukoll infjammazzjoni b’limfoċiti fl-interstizzju u ipertrofija tal-arterjola medjali nstabu b’esponimenti ta’ 8‑13 (valsartan) u 7‑8 (amlodipine) drabi d-dożi kliniċi ta’ 160 mg valsartan u 10 mg amlodipine. Bidliet simili nstabu fil-grupp ta’ valsartan waħdu (esponiment 8.5‑11.0‑il darba d-doża klinika ta’ 160 mg valsartan).

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju-fetu tal-far, kien hemm numru akbar ta’ uretri mwessa’, sternebre malformati, u l-falanġi tas-sieq bid-dwiefer ta’ quddiem mingħajr għadam kienu nnutati b’esponimenti ta’ madwar 12-il darba (valsartan) u 10 darbiet (amlodipine) id-dożi kliniċi ta’ 160 mg valsartan u 10 mg amlodipine. Uretri mwassa’ nstabu wkoll fil-grupp ta’ valsartan waħdu (esponiment 12‑il darba d-doża klinika ta 160 mg valsartan). Fl-omm kien hemm biss sinjali żgħar ħafna ta’ tossiċità (tnaqqis moderat tal-piż tal-ġisem) f’dan l-istudju. Il-livell fejn ma jidhirx effett għall-effetti tal-iżvilupp kien osservat b’3 (valsartan) u 4 (amlodipine) darbiet l-esponiment kliniku (bażat fuq l-AUC).

Għas-sustanzi waħidhom ma kienx jidher li hemm effett mutaġenetiku, klastoġenetiku jew karċinoġenetiku.

Amlodipine

*Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva*

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-ħin tal-ħlas u tnaqqis fir-rata ta’ sopravivenza tal-frieħ b’dożi madwar 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem fuq il-bażi ta’ mg/kg.

*Indeboliment tal-fertilità*

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b’amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u nisa 14-il ġurnata qabel it-tgħammir) b’dożi sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet\* id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta’ 10 mg fuq bażi ta’ mg/m2). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b’amlodipine besilate għal 30 jum b’doża komparabbli għad-doża umana fuq bażi ta’ mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jistimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta’ spermatids maturi u fiċ-ċelloli ta’ Sertoli.

*Karċinoġenesi, mutaġenesi*

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b’amlodipine fid-dieta għal sentejn, f’konċentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta’ dożaġġ kuljum ta’ 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta’ karċinoġeniċità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju\* tad-doża klinika massima rakkomandata ta’ 10 mg fuq bażi ta’ mg/m2) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelawx effetti relatati mal-mediċina fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

\* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta’ 50 kg

Valsartan

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta’ kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fil-firien, dożi tossiċi għall-omm (600 mg/kg/kuljum) waqt l-aħħar ġranet tat-tqala u treddiegħ wasslu għal sopravivenza aktar baxxa, żjieda aktar baxxa fil-piż u ttardjar fl-iżvilupp (stakkar tal-parti ta’ barra tal-widna u ftuħ tal-kanal tal-widna) fil-frieħ (ara sezzjoni 4.6). Fil-firien dawn id-dożi (600 mg/kg/kuljum) huma madwar 18-il darba ogħla mid-doża massima rrakkomandata fil-bniedem fuq bażi ta’ mg/m2 (kalkulazzjonijet jassumu doża orali ta’ 320 mg/kuljum u pazjent ta’ 60-kg).

Fi studji mhux kliniċi dwar is-sigurtà, dożi għolja ta’ valsartan (200 sa 600 mg/kg piż tal-ġisem) ikkawżaw tnaqqis fil-parametri ta’ ċelluli ħomor tad-demm fil-firien (eritroċiti, emoglobina, ematokrita) u evidenza ta’ bidliet fl-emodinamika renali (urea nitrogen fid-demm kemmxejn miżjuda, u iperplasija tubulari renali u bażofilja fl-irġiel). Fil-firien dawn id-dożi (200 sa 600 mg/kg/kuljum) huma madwar 6 u 18-il darba ogħla mid-doża massima rrakkomandata fil-bniedem fuq bażi ta’ mg/m2 (kalkulazzjonijet jassumu doża orali ta’ 320 mg/kuljum u pazjent ta’ 60-kg).

Fil-marmosets b’dożi komparabbli, il-bidliet kienu simili iżda iktar severi, speċjalment fil-kilwa fejn il-bidliet żviluppaw f’nefropatija inkluż żieda fil-urea nitrogen u l-krejatinina fid-demm.

Fiż-żewġ speċi kienet osservata wkoll ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari renali. Il-bidliet kollha kienu kkunsidrati li kienu kkawżati mill-azzjoni farmakoloġika ta’ valsartan li tipproduċi pressjoni baxxa fit-tul, speċjalment fil-marmosets. Għal dożi terapewtiċi ta’ valsartan fil-bnedmin, l-ipertrofija taċ-ċelluli jukstaglomerulari renali ma tidhirx li għandha xi rilevanza.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

*Qalb tal-pillola*

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

*Kisja*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 8000

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Vanillin

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

*Qalba tal-pillola*

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Iron oxide yellow

*Kisja*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 8000

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Vanillin

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

*Qalba tal-pillola*

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

*Kisja*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 8000

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

Vanillin

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

*Pakketti tal-Flixkun wara li jinfetaħ għall-ewwel darba*:

użah fi żmien 100 jum.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC/PCTFE.

Daqsijiet tal-pakketti: 14, 28, 56, 98 pilloli miksija b’rita jew 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1 jew 98x1 pilloli miksija b’rita.

Flixkun abjad ta’ polyethylene ta’ densità għolja (HDPE) b’għatu abjad opak tal-polypropylene b’*induction sealing liner wad* tal-aluminju.

Daqsijiet tal-pakketti: 28, 56 or 98 pilloli miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

*Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita*

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

*Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita*

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

*Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita*

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta’ Marzu 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2021

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

# A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories

Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,

Grange Road, Dublin 13

L-Irlanda

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,

Komárom – 2900

L-Ungerija

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

# B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

# Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

# D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-FLIXKUN U L- FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli

amlodipine/valsartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 80 mg valsartan.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita.

Folja:

14‑il pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

14x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

28x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

30x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

56x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

90x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

98x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

Flixkun:

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

*Għall-pakketti tal-Flixkun:* Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Data miftuħa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Data tar-rimi: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita (pilloli)

amlodipine/valsartan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

amlodipine/valsartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 80 mg valsartan.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita.

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Data miftuħa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Data tar-rimi: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-FLIXKUN U L-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

amlodipine/valsartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 160 mg valsartan.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita.

Folja:

14‑il pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

14x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

28x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

30x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

56x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

90x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

98x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

Flixkun:

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

*Għall-pakketti tal-Flixkun:* Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Data miftuħa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Data tar-rimi: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli

amlodipine/valsartan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

amlodipine/valsartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 16 mg valsartan.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita.

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Data miftuħa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Data tar-rimi: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-FLIXKUN U L-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

amlodipine/valsartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 160 mg valsartan.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita.

Folja:

14‑il pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

14x1 pillola miskija b’rita (doża waħda)

28x1 pillola miskija b’rita (doża waħda)

30x1 pillola miskija b’rita (doża waħda)

56x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

90x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

98x1 pillola miksija b’rita (doża waħda)

Flixkun:

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

*Għall-pakketti tal-Flixkun:* Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Data miftuħa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Data tar-rimi: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli

amlodipine/valsartan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

amlodipine/valsartan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besilate) u 160 mg valsartan.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita.

28 pillola miksija b’rita

56 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Data miftuħa: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Data tar-rimi: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

# B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita**

**Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita**

**Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita**

amlodipine/valsartan

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m’huwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Amlodipine/Valsartan Mylan u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan

3. Kif għandek tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Amlodipine/Valsartan Mylan

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Amlodipine/Valsartan Mylan u gћalxiex jintuża**

Il-pilloli Amlodipine/Valsartan Mylan fihom żewġ sustanzi attivi li jissejħu amlodipine u valsartan. Dawn iż-żewġ sustanzi t-tnejn li huma jgħinu sabiex tkun kontrollata l-pressjoni għolja tad-demm.

* Amlodipine huwa membru ta’ grupp ta’ sustanzi li jissejħu “imblokkaturi tal-kanali ta’ calcium”. Amlodipine jwaqqaf lil calcium milli jidħol fil-ħajt ta’ ġewwa tal-vażi u dan ma jħallix lill-vażi tad-demm jingħafsu.
* Valsartan huwa membru ta’ grupp ta’ sustanzi li jissejħu “antagonisti tar-riċetturi ta’ angiotensin II”. Angiotensin II jiġi iffurmat mill-ġisem u jġiegħel il-vażi jingħafsu, u għalhekk jgħolli l-pressjoni tad-demm. Valsartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta’ angiotensin II.

Dan ifisser li dawn iż-żewġ sustanzi jgħinu biex iwaqqfu lill-vażi tad-demm milli jingħafsu. B’hekk, il-vażi jintreħew u l-pressjoni tad-demm titbaxxa.

Amlodipine/Valsartan Mylan jintuża sabiex jikkura l-pressjoni għolja f’adulti li jkollhom il-pressjoni li ma tkunx qed tiġi kontrollata tajjeb biżżejjed b’amlodipine jew valsartan waħidhom.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan**

**Tiħux Amlodipine/Valsartan Mylan**

* jekk inti allerġiku għal amlodipine jew għal kwalunkwe imblukkatur tal-kanali tal-kalċju ieħor. Dan jista’ jinvolvi ħakk, ħmura tal-ġilda jew tbatija biex tieħu n-nifs.
* jekk inti allerġiku għal valsartan jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista’ tkun allerġiku, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan.
* jekk għandek problemi severi tal-fwied jew problemi tal-bajl bħal ċirrożi tal-marrara jew kolestażi.
* jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala. (Huwa aħjar ukoll li tevita Amlodipine/Valsartan Mylan fil-bidu tat-tqala, ara s-sezzjoni dwar it-Tqala).
* jekk għandek pressjoni baxxa severa (ipotensjoni).
* jekk għandek tidjiq tal-valvola tal-aorta (stenożi tal-aorta) jew xokk kardjoġeniku (kundizzjoni fejn il-qalb ma tkunx kapaċi tipprovdi demm biżżejjed lill-ġisem).
* jekk tbati minn insuffiċjenza tal-qalb wara attakk tal-qalb.
* jekk għandek id-dijabete jew funzjoni tal-kliewi indebolita u qed tiġi kkurat b’mediċina li tbaxxi l-pressjoni tad-demm li fiha aliskiren.

**Jekk xi wieħed minn dawn t’hawn fuq jgħodd għalik, tiħux Amlodipine/Valsartan Mylan** **u tkellem mat-tabib tiegħek.**

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan:

1. jekk kont ma’ tiflaħx (rimettar jew dijarea).
2. jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi.
3. Jekk kellek trapjant tal-kliewi jew jekk l-arterji tal-kliewi djiequlek.
4. jekk għandek problema tal-glandoli renali li tissejjaħ “iperaldosteroniżmu primarja”.
5. jekk kellek insuffiċjenza tal-qalb jew kellek attakk tal-qalb. Segwi bir-reqqa l-istruzzjoni tat-tabib tiegħek rigward id-doża tal-bidu. It-tabib tiegħek jista’ wkoll jivverifika l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
6. jekk it-tabib qallek li l-valvoli ta’ qalbek djiequ (magħrufa bħala “stenożi tal-aorta” jew “mitrijali”) jew jekk il-ħxuna tal-muskolu ta’ qalbek kibret aktar min-normal (magħrufa bħala “kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva”).
7. jekk ħassejt nefħa, b’mod partikolari tal-wiċċ u tal-griżmejn, meta ħadt mediċini oħra (inkluż inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-angiotensin). Jekk tħoss dawn is-sintomi, waqqaf Amlodipine/Valsartan Mylan u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Qatt ma għandek terġa’ tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan.
8. jekk għandek problemi tal-kliewi fejn il-provvista tad-demm għall-kliewi tiegħek hija mnaqqsa (stenożi tal-arterja renali)
9. − jekk ikollok uġigħ addominali, dardir, rimettar jew dijarea wara li tieħu Amlodipine/ Valsartan Mylan. It- tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar trattament ulterjuri. Tiqafx tieħu Amlodipine / Valsartan Mylan waħdek.
10. jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin li jintużaw għal kura ta’ pressjoni tad-demm għolja:

- inibitur ta’ enzima li tikkonverti l-anġjotensina ACE (pereżempju enalapril, lisinopril, ramipril), b’mod partikulari jekk għandek problemi tal-kliewi relatati mad-dijabete.

* aliskiren.

It-tabib tiegħek jista’ jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek, il-pressjoni tad-demm, u l-ammont ta’ elettroliti (eż. potassium) fid-demm tiegħek f’intervalli regolari.

**Jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan.**

**Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

**Mediċini oħra u Amlodipine/Valsartan Mylan**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jibdel id-doża tiegħek u/jew jieħu prekawzjonijiet oħrajn. F’xi każi jista’ jkun li jkollok twaqqaf xi waħda mill-mediċini. Dan jgħodd l-aktar għall-mediċini elenkati hawn taħt:

* inibituri ta’ ACE jew aliskiren (ara wkoll l-informazzjoni taħt l-intestaturi “Tiħux Amlodipine/Valsartan Mylan” u “Twissijiet u prekawzjonijiet”);
* dijuretiċi (tip ta’ mediċina magħrufa bħala ukoll bħala “tal-pipì” li żżid l-ammont ta’ awrina li tagħmel;
* lithium (mediċina li tintuża biex tikkura d-dipressjoni);
* dijuretiċi li ma jneħħux il-potassium, supplimenti ta’ potassium, melħ tal-ikel għal min ibati bil-pressjoni li jkun fih potassium u sustanzi oħra li jistgħu iżidu l-livelli ta’ potassium;
* ċertu tipi ta’ mediċini kontra l-uġigħ imsejħa mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) jew inibituri selettivi ta’ cyclooxygenase-2 (inibituri ta’ COX-2). It-tabib tiegħek jista’ jiċċekkja wkoll il-funzjoni tal-kliewi tiegħek;
* pilloli kontra l-konvulżjonijiet (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone);
* St. John’s wort;
* nitroglycerin u nitrati oħra, jew sustanzi oħra magħrufin bħala “vażodilaturi”;
* mediċini li jintużaw għall-HIV/AIDS (eż. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
* mediċini li jintużaw għall-kura ta’ infezzjonijiet tal-moffa (eż ketoconazole, itraconazole);
* mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (bħal rifampicin, erythromycin, clarithromycin, talithromycin);
* verapamil, diltiazem (mediċini tal-qalb);
* simvastatin (mediċina użata għall-kontroll ta' livelli għoljin ta' kolersterol);
* dantrolene (infużjoni għal anormalitajiet severi fit-temperatura tal-ġisem);
* tacrolimus (jintuża biex jikkontrolla r-rispons immuni tal-ġisem tiegħek, li jippermetti lill-ġisem tiegħek biex jaċċetta l-organu ttrapjantat);
* mediċini użati għall-protezzjoni kontra rifjut ta' trapjant (ciclosporin).

**Amlodipine/Valsartan Mylan** **ma' ikel u xorb**

Grejpfrut u meraq tal-grejpfrut ma għandhomx jiġu kkunsmati minn nies li jkunu qegħdin jieħdu Amlodipine/Valsartan Mylan. Dan minħabba li l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut jistgħu jwasslu għal żieda tas-sustanza attiva amlodipine fil-livelli tad-demm, u dan jista' jikkawża żieda mhux imbassra fl-effett ta' Amlodipine/Valsartan Mylan ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm.

**Tqala u treddigħ**

Tqala

Għid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li tista’ tkun tqila (jew qed tippjana li jkollok tarbija). It-tabib tieghek normalment javżak biex tieqaf tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan qabel ma toħroġ tqila jew malli tkun taf li inti tqila u se jagħtik parir biex tieħu mediċina oħra minflokk Amlodipine/Valsartan Mylan. Amlodipine/Valsartan Mylan mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala (l-ewwel 3 xhur), u m’għandux jittieħed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minħabba li jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigħ

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’ jew se tibda tredda’ dalwaqt. Amlodipine/Valsartan Mylan mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed ireddgħu u t-tabib jista’ jagħżel kura oħra għalik jekk inti tixtieq tredda’, speċjalment meta t-tarbija tiegħek tkun għadha titwieled, jew tkun twieldet qabel iż-żmien.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Din il-mediċina tista’ tisturdik. Dan jista’ jaffettwa kemm tikkonċentra tajjeb. Għalhekk, jekk m’intix ċert kif din il-mediċina ser taffettwak, m’għandekx issuq, tuża magni, jew tagħmel attivitajiet li għandhom bżonn konċentrazzjoni.

**3. Kif gћandek tieћu Amlodipine/Valsartan Mylan**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. Dan ser jgħinek sabiex tikseb l-aqwa riżultati u tnaqqas ir-riskju ta’ effetti sekondarji.

Id-doża ta’ Amlodipine/Valsartan Mylan li ssoltu tingħata hija pillola waħda kuljum.

* Ikun ippreferut li tieħu l-mediċina tiegħek fl-istess ħin kuljum.
* Ibla’ l-pilloli b’tazza ilma.
* Tista’ tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan mal-ikel jew mingħajr ikel. Tiħux Amlodipine/Valsartan Mylan ma' grejpfrut jew ma' meraq tal-grejpfrut.

Skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura, it-tabib tiegħek jista’ jissuġġerixxi qawwa ogħla jew aktar baxxa.

Taqbiżx id-doża li jordnawlek.

**Amlodipine/Valsartan Mylan u pazjenti aktar anzjani (ta’ 65 sena jew aktar)**

It-tabib għandu jkun kawtel meta jżid id-dożaġġ.

**Jekk tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan aktar milli suppost**

Jekk ħadt wisq pilloli Amlodipine / Valsartan Mylan, ikkonsulta lit-tabib tiegħek minnufih. Fluwidu eċċessiv jista’ jakkumula fil-pulmun tiegħek (edima pulmonari) u jikkaġuna qtugħ ta’ nifs li jista’ jiżviluppa sa 24-48 siegħa wara t-teħid.

**Jekk tinsa tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan**

Jekk tinsa’ tieħu din il-mediċina, ħudha malli tiftakar. Imbagħad ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu. Iżda, jekk ikun kważi wasal il-ħin tad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li tkun insejt. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu Amlodipine/Valsartan Mylan**

Li twaqqaf il-kura tiegħek b’Amlodipine/Valsartan Mylan jista’ jwassal biex il-marda tiegħek tmur għall-agħar. Tieqafx tieħu l-mediċina tiegħek sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib tiegħek

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’ kulħadd.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni medika immedjata:**

Numru żgħir ta’ pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji serji. **Jekk ikollok xi wieħed milli ġejjin, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel**:

**Rari** (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f’1,000)

Reazzjoni allerġika b’sintomi bħal raxx, ħakk, nefħa tal-wiċċ jew ix-xofftejn jew l-ilsien, tbatija biex tieħu n-nifs, pressjoni tad-demm baxxa (tħoss ħass ħażin ġej, rasek ħafifa).

**Rari ħafna** (jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f’1,000)  
Anġjoedema intestinali: nefħa fl- imsaren li tippreżenta sintomi bħal uġigħ addominali, dardir, rimettar u dijarea.

**Effetti sekondarji possibli oħra ta’ Amlodipine/Valsartan Mylan:**

**Komuni** *(jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f’10)*

Influwenza (flu); imnieħer miżdud, uġigħ fil-grieżem u tbati biex tibla’; uġigħ ta’ ras; nefħa tad-driegħ, idejn, riġlejn, għekiesi jew saqajn; għeja; asthenia (debbulizza); ħmura u fawra tal-wiċċ u/jew tal-għonq, livell baxx ta 'potassju fid-demm.

**Mhux komuni** *(jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f’100)*

Sturdament; tqallih u uġigħ addominali; ħalq xott; tħeddil, tingiż jew jorqdulek idejk jew saqajk; vertigo; qalb tħabbat mgħaġġla bil-palpitazzjonijiet; sturdament meta tqum bil-wieqfa; sogħla; dijarea; stitikezza; raxx tal-ġilda, ħmura tal-ġilda; nefħa tal-ġogi, uġigħ fid-dahar; uġigħ fil-ġogi; anoreksja ;. livell għoli ta’ kalċju fid-demm; livell għoli ta’ lipidi fil-plażma; livell għoli ta’ aċidu uriku fid-demm; livell baxx ta 'sodju fid-demm; koordinazzjoni anormali; indeboliment tal-vista; uġigħ fil-griżmejn.

**Rari** *(jistgħu jaffettwaw mhux aktar minn persuna 1 f’1,000)*

Tħossok fuq ix-xwiek, tisfir fil-widnejn (żanżin tal-widnejn); iħossok ħażin; tgħaddi aktar awrina mis-soltu jew tħoss li għandek bżonn tgħaddi aktar awrina; ma jkunx jista’ jkollok jew iżomm erezzjoni; tħossok tqil; taqagħlek il-pressjoni tad-demm b’sintomi bħal sturdament, rasek ħafifa; tegħreq b’mod eċċessiv; raxx tal-ġilda ma’ ġismek kollu; ħakk; spażmi fil-muskoli, disturb tal-vista.

**Jekk xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji jaffettwak severament, għid lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji rrappurtati b’amlodipine jew valsartan waħidhom u li jew** **ma ġewx osservati b’Amlodipine/Valsartan Mylan jew ġew osservati bi frekwenza ogħla milli b’Amlodipine/Valsartan Mylan:**

Amlodipine

**Ikkonsulta tabib immedjatament jekk tħoss xi wieħed mill-effetti sekondarji rari ħafna li ġejjin wara li tieħu din il-mediċina:**

* Tħarħir għal għarrieda, uġigħ fis-sider, qtugħ ta’ nifs jew diffikultà fit-teħid tan-nifs.
* Nefħa fil-kpiepel tal-għajnejn, il-wiċċ jew ix-xofftejn.
* Nefħa fl-ilsien u l-gerżuma li tikkawża diffikultà kbira biex tieħu n-nifs.
* Reazzjonijiet severi tal-ġilda fosthom raxx qawwi fil-ġilda, ħorriqija, ħmura fil-ġilda fuq ġismek kollu, ħakk qawwi, infafet, tqaxxir u nefħa fil-ġilda, infjammazzjoni tal-membrani mukużi (Sindrome ta’ Stevens Johnson, Nekroliżi Epidermali Tossika) jew reazzjonijiet allerġiċi oħra.
* Attakk tal-qalb, taħbita abnormali tal-qalb.
* Infjammazzjoni fil-frixa li tista’ tikkawża wġigħ qawwi addominali u fid-dahar akkumpanjat b’sensazzjoni ta’ mard kbir.

Kienu rrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin. Jekk xi wieħed minnhom joħloqlok problemi jew jekk idumu għal iżjed minn ġimgħa, inti għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

**Komuni** *(jista’ jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f’10)*

Sturdament, għeja, ngħas; palpitazzjonijiet (tħoss it-taħbita tal-qalb tiegħek); fwawar, nefħa fl-għekiesi (edema); uġigħ addominali, tħossok imdardar (nawsja).

**Mhux komuni** *(jista’ jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f’100)*

Bidliet fil-burdata, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta’ rqad, rogħda, togħma abnormali, ħass ħażin, telf tas-sensazzjoni tal-uġigħ; disturbi viżwali, nuqqas ta’ vista, żanżin fil-widnejn; pressjoni baxxa tad-demm; għatis/imnieħer iqattar ikkawżati minn infjammazzjoni fir-rita tal-imnieħer (rinite); indiġestjoni, rimettar (tkun imdardar); twaqqigħ tax-xagħar, żieda fl-għaraq, ġilda tieklok, raxx; tidnis tal-ġilda; disturb biex tagħmel l-awrina, żieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina bil-lejl, żieda fin-numru ta’ drabi li tagħmel l-awrina; nuqqas ta’ kapaċità li jkollok erezzjoni, skonfort jew tkabbir tas-sider fl-irġiel, uġigħ, tħossok ma tiflaħx, tħossok dgħajjef, uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ fil-muskoli; spażmu fil-muskoli; uġigħ fid-dahar; uġigħ fil-ġogi; żieda jew tnaqqis fil-piż, bidla fil-vizzju tal-musrana; dijarea; ħalq xott; uġigħ fis-sider.

**Rari** *(jista’ jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f’1,000)*

Konfużjoni.

**Rari ħafna** *(jista’ jaffettwa mhux aktar minn persuna 1 f’10,000)*

Tnaqqis fin-numru ta’ ċelloli bojod tad-demm, tnaqqis fin-numru ta’ plejtlits fid-demm li jista’ jwassal għal tbenġil mhux tas-soltu jew fsada malajr (ħsara fiċ-ċelloli ħomor tad-demm); zokkor żejjed fid-demm (ipergliċemija); nefħa fil-ħanek, nefħa addominali (gastrite); funzjoni abnormali tal-fwied, infjammazzjoni tal-fwied (epatite), sfura fil-ġilda (suffejra), żieda fl-enzimi tal-fwied li jista’ jkolIha effett fuq xi testijiet mediċi; żieda fit-tensjoni tal-muskoli; infjammazzjoni fil-vini u l-arterji, ħafna drabi b’raxx fil-ġilda, sensittività għad-dawl; disturbi li jikkombinaw riġidità, rogħda, u/jew disturbi fil-moviment, ħsara fin-nervituri; sogħla

Valsartan

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Vertigo, għeja

**Mhux magħruf** *(il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-data disponibbli)*

Tnaqqis ta’ ċelloli ħomor fid-demm u ċelloli bojod tad-demm, tnaqqis fil-plejtlits tad-demm, deni, uġigħ fil-gerżuma jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet; fsada jew tbenġil spontanju; livell għoli ta’ potassium fid-demm; livell għoli ta’ krejatinina fid-demm, riżultati tat-testijiet tal-fwied mhux normali; funzjonijiet tal-kliewi mnaqqsa u funzjonijiet tal-kliewi mnaqqsa b’mod sever; nefħa l-aktar tal-wiċċ u l-gerżuma; uġigħ fil-muskoli; raxx, marki żgħar tondi ħomor jagħtu fil-vjola; deni; ħakk; reazzjoni allerġika; infafet fil-ġilda (sinjal ta’ kondizzjoni msejħa dermatite bl-infafet).

Jekk tħoss xi waħda minn dawn, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Amlodipine/Valsartan Mylan**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

*Għall-pakketti tal-flixkun:* Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 100 jum.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk tinnotta li l-pakkett ikollu l-ħsara jew juri sinjali ta’ tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif

għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Amlodipine/Valsartan Mylan**

Is-sustanzi attivi ta’ Amlodipine/Valsartan Mylan huma amlodipine (bħala amlodipine besilate) u valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola fiha 5 mg amlodipine u 80 mg valsartan.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma cellulose microcrystalline; crospovidone; magnesium stearate; silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; hypromellose; macrogol 8000; talc, titanium dioxide (E171); iron oxide, yellow (E172); vanillin.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola fiha 5 mg ta’ amlodipine u 160 mg ta’ valsartan.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma cellulose microcrystalline; crospovidone; magnesium stearate; silica colloidal anhydrous; hypromellose; macrogol 8000; talc; titanium dioxide (E171); iron oxide yellow (E172); vanillin.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola fiha 10 mg ta’ amlodipine u 160 mg ta’ valsartan.

Is-sustanzi mhux attii l-oħra huma cellulose microcrystalline; crospovidone; magnesium stearate; silica colloidal anhydrous; hypromellose; macrogol 8000; talc; titanium dioxide (E171); iron oxide yellow (E172); iron oxide red (E172); iron oxide black (E172); vanillin.

**Kif jidher Amlodipine/Valsartan Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg pilloli miksija b’rita

Il-pilloli Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg miksija b’rita (pilloli) huma sofor ċari, tondi, bikonvessi, pilloli miksija b’rita, immarkati b’“AVI” fuq naħa u “M” fuq in-naħa l-oħra.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Il-pilloli Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg miksija b’rita (pilloli) huma sofor, ovali, bikonvessi, pilloli miksija b’rita, immarkati b’“AV2” fuq naħa waħda u “M” fuq in-naħa l-oħra.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg pilloli miksija b’rita

Il-pilloli Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg miksija b’rita (pilloli) huma ta’ lewn kannella ċar, ovali, bikonvessi, pilloli miksija b’rita, immarkati b’“AV3” fuq naħa waħda u “M” fuq in-naħa l-oħra.

Amlodipine/Valsartan Mylan jiġi f’pakketti ta’ folji li jkun fihom 14, 28, 30, 56, 90 jew 98 pillola.

Il-pakketti kollha huma disponibbli f'folji ipperforati li jinqasmu f’dożi uniċi; il-pakketti tal-pilloli ta’ 14, 28, 56 u 98 pillola huma disponibbli wkoll f’folji standard.

Amlodipine/Valsartan Mylan hu disponibbli wkoll fi fliexken li fihom 28, 56 jew 98 pillola.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**Manifattur**

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories

Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,

Grange Road, Dublin 13

L-Irlanda

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,

Komárom – 2900

L-Ungerija

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел.: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft.  Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tlf.: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OU  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: + 30 2100 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: + 33 4 37 25 75 00 | | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599  **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 1 8711600 | | **România**  BGP Products SRL  Tel: + 40 372 579 000  **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 02 612 46921 | | **Suomi/Finland**  Viatris Oy  Puh/Tel: + 358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  GPA Pharmaceuticals Ltd  Τηλ: +357 22863100 | | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 | |  |
|  | |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.