

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 80 mg valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 9 mm, met inscriptie “AV1” op de ene zijde en “M” op de andere zijde.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale, biconvexe filmomhulde tablet van ongeveer 15,6 x 7,8 mm, met inscriptie “AV2” op de ene zijde en “M” op de andere zijde.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Lichtbruine, ovale, biconvexe filmomhulde tablet van ongeveer 15,6 x 7,8 mm, met inscriptie “AV3” op de ene zijde en “M” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Amlodipine/Valsartan Mylan is geïndiceerd bij volwassenen bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht door amlodipine of valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Amlodipine/Valsartan Mylan is één tablet per dag.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 5 mg of valsartan 80 mg alleen.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 5 mg of valsartan 160 mg alleen.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 10 mg of valsartan 160 mg alleen of met Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Individuele dosistitratie met de componenten (b.v. amlodipine en valsartan) wordt aanbevolen voordat wordt overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie. Wanneer het klinisch verantwoord is, mag directe verandering van monotherapie naar vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Voor het gemak kunnen patiënten die valsartan en amlodipine krijgen in afzonderlijke tabletten/capsules, overgezet worden op Amlodipine/Valsartan Mylan dat dezelfde dosiscomponenten bevat.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Een aanpassing van de dosis is niet vereist voor patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Controle van kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Amlodipine/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer amlodipine/valsartan aan patiënten met leverinsufficiëntie of met obstructieve galaandoeningen wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan. Er is geen doseringsaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) met leverinsufficiëntie op amlodipine of amlodipine/valsartan, moet de laagste beschikbare dosis van respectievelijk amlodipine (als monotherapie) of van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij oudere patiënten is voorzichtigheid vereist bij het verhogen van de dosis. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende oudere hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) op amlodipine of amlodipine/valsartan, moet de laagste beschikbare dosis van respectievelijk amlodipine (als monotherapie) of van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine/valsartan bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om Amlodipine/Valsartan Mylan met een beetje water in te nemen. Dit middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Het gelijktijdig gebruik van Amlodipine/Valsartan Mylan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. obstructieve hypertrofische cardiomyopathie en ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten met ongecompliceerde hypertensie die behandeld werden met amlodipine/valsartan in placebogecontroleerde onderzoeken. Bij patiënten met een geactiveerd renine-angiotensinesysteem (zoals patiënten met volume- en/of zoutdepletie die hoge doses diuretica krijgen) die angiotensine receptorblokkers krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden. Verbetering van deze toestand alvorens amlodipine/valsartan toe te dienen of nauwkeurig medisch toezicht bij het starten van de behandeling zijn aanbevolen.

Als hypotensie optreedt met amlodipine/valsartan moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale natriumchloride-oplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte verhogen (heparine, etc.) moet voorzichtig worden uitgevoerd en met frequente controle van de kaliumspiegels.

Nierarteriestenose

Amlodipine/valsartan moet met voorzichtigheid worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier omdat ureum in het bloed en serum creatinine kunnen toenemen bij deze patiënten.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van amlodipine/valsartan bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden. De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Uiterste voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer amlodipine/valsartan wordt toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie of met obstructieve aandoeningen van de galwegen.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van amlodipine/valsartan is niet vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Controle van de kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij milde nierinsufficiëntie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem is aangetast door de onderliggende ziekte.

Angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, die obstructie van de luchtweg en/of zwelling van het gelaat, de lippen, farynx en/of tong veroorzaakt, werd gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld. Sommige van deze patiënten vertoonden voorafgaand angio-oedeem bij gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers). Amlodipine/valsartan moet daarom onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die angio-oedeem ontwikkelen en mag niet opnieuw worden toegediend.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, [waaronder valsartan] (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van valsartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Hartfalen/post-myocardinfarct

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met ACE-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotaemia en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan. De evaluatie van patiënten met hartfalen of post-myocardinfarct moet altijd een bepaling van de nierfunctie omvatten.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire events en sterfte.

Stenose van de aorta en de mitralisklep

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan stenose van de mitralisklep of significante niet ernstige stenose van de aorta.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's) of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en ARB's dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Amlodipine/valsartan is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die vaak in combinatie voorkomen

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensieve middelen

Vaak gebruikte antihypertensieve middelen (bv. alfablokkers, diuretica) en andere geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, alfablokkers voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie) kunnen het antihypertensieve effect van de combinatie verhogen.

Interacties met amlodipine

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

CYP3A4 inhibitoren

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de

blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

CYP3A4 inductoren (anticonvulsiemiddelen [b.v. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, Hypericum perforatum)

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

Simvastatine

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Dantroleen (infuus)

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Tacrolimus

Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en dosisaanpassing van tacrolimus, indien van toepassing.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Interacties met valsartan

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, inclusief valsartan. Daarom is nauwlettende controle van de lithiumspiegel in het serum aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik. Als een diureticum ook wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk verder worden verhoogd met amlodipine/valsartan.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen

Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt, wordt voorgeschreven in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), met inbegrip van selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAIDs

Wanneer angiotensine II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van

angiotensine II-antagonisten en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico of verslechtering van de nierfunctie en een stijging van de kaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)

De resultaten van een *in-vitro*studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.

Dubbele blokkade van het RAAS met ARB's, ACE-remmers of aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Andere

Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van AIIRA wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met AIIRA, kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine/valsartan op zuigelingen heeft. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van amlodipine/valsartan tijdens het geven van borstvoeding. Om die reden wordt Amlodipine/Valsartan Mylan niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken over vruchtbaarheid met amlodipine/valsartan.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die amlodipine/valsartan innemen en die een voertuig besturen of een machine bedienen, dienen er rekening mee te houden dat duizeligheid en vermoeidheid af en toe kunnen optreden.

Amlodipine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig beïnvloeden. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van amlodipine/valsartan is beoordeeld in vijf gecontroleerde klinische onderzoeken met 5.175 patiënten, 2.613 van hen kregen valsartan in combinatie met amlodipine. De volgende bijwerkingen kwamen het meest frequent voor, of waren het meest significant of ernstig: nasofaryngitis, influenza, overgevoeligheid, hoofdpijn, syncope, orthostatische hypotensie, oedeem, pitting-oedeem, oedeem in het gezicht, perifeer oedeem, vermoeidheid, blozen, asthenie en opvliegers.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentiegroep met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Amlodipine/ Valsartan	Amlodipine	Valsartan
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak	--	--
	Griepachtige toestand	Vaak	--	--
Bloed-en lymfestelselaan- doeningen	Hemoglobine en hematocriet verlaagd	--	--	Niet bekend
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--
	Neutropenie	--	--	Niet bekend
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--
	Hyponatriëmie	Soms	--	--
Psychische stoornissen	Depressie	--	Soms	--
	Angst	Zelden		
	Insomnia/slaapstoornissen	--	Soms	--
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--
	Verwardheid	--	Zelden	--
Zenuwstelselaandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--
	Duizeligheid	Soms	Vaak	--
	Posturale duizeligheid	Soms	--	--
	Smaakstoornissen	--	Soms	--
	Extrapiramidale aandoening	--	Niet bekend	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--
	Perifere neuropathie, neuropathie	--	Zeer zelden	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--
	Syncope	--	Soms	--
	Tremor	--	Soms	--
	Hypo-esthesie	--	Soms	--
Oog-aandoeningen	Visusstoornis	Zelden	Soms	--
	Visusverslechtering	Soms	Soms	--
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Zelden	Soms	--
	Vertigo	Soms	--	Soms
Hart-aandoeningen	Palpitaties	Soms	Vaak	--
	Syncope	Zelden	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--
Bloedvataandoeningen	Flushing	--	Vaak	--
	Hypotensie	Zelden	Soms	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Amlodipine/ Valsartan	Amlodipine	Valsartan
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms
	Dyspneu	--	Soms	--
	Faryngolaryngeale pijn	Soms	--	--
	Rhinitis	--	Soms	--
Maagdarmsstel- selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--
	Constipatie	Soms	--	--
	Diarree	Soms	Soms	--
	Droge mond	Soms	Soms	--
	Dyspepsie	--	Soms	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--
	Intestinaal angio-oedeem	--	--	Zeer zelden
	Nausea	Soms	Vaak	--
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--
	Braken	--	Soms	--
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietest afwijkend, waaronder verhoging van bilirubine in het bloed	--	Zeer zelden*	Niet bekend
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend
	Bulleuze dermatitis	--	--	Niet bekend
	Erythema	Soms	--	--
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--
	Exantheem	Zelden	Soms	--
	Hyperhidrose	Zelden	Soms	--
	Fotosensitiviteitsreactie	--	Soms	--
	Pruritus	Zelden	Soms	Niet bekend
	Purpura	--	Soms	--
	Huiduitslag	Soms	Soms	Niet bekend
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--
	Afschilferende dermatitis	--	Zeer zelden	--
	Stevens-Johnson syndroom	--	Zeer zelden	--
	Toxische epidermale necrolyse	--	Niet bekend	--
	Quincke-oedeem	--	Zeer zelden	--

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Amlodipine/ Valsartan	Amlodipine	Valsartan
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Soms	Soms	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--
	Spierspasme	Zelden	Soms	--
	Myalgie	--	Soms	Niet bekend
	Enkelzwelling	--	Vaak	--
	Zich zwaar voelen	Zelden	--	--
Nier- en urineweg- aandoeningen	Creatinine in het bloed verhoogd	--	--	Niet bekend
	Mictiestoornis	--	Soms	--
	Nycturie	--	Soms	--
	Pollakisurie	Zelden	Soms	--
	Polyurie	Zelden	--	--
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie	--	Soms	--
	Erectiele disfunctie	Zelden	--	--
	Gynecomastie		Soms	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Astenie	Vaak	Soms	--
	Ongemak, malaise	--	Soms	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms
	Oedeem in het gezicht	Vaak	--	--
	Flushing, opvlieger	Vaak	--	--
	Noncardiale pijn op de borst	--	Soms	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--
	Perifeer oedeem	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--
	Pitting-oedeem	Vaak	--	--
Onderzoeken	Kalium in het bloed verhoogd	--	--	Niet bekend
	Gewichtstoename	--	Soms	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--

* Meestal samenhangend met cholestase

Aanvullende informatie over de combinatie

Perifeer oedeem, een bekende bijwerking van amlodipine, werd in het algemeen waargenomen met een lagere frequentie bij patiënten die de combinatie amlodipine/valsartan kregen dan bij hen die amlodipine alleen kregen. In dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifeer oedeem naar dosering als volgt:

% patiënten met perifeer oedeem		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	nvt	Nvt	9,0	9,5

De gemiddelde incidentie van perifeer oedeem, gelijkwaardig gewogen over alle doseringen, was 5,1% met de valsartan/amlodipine-combinatie.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Bijwerkingen die voordien werden gemeld met één van de individuele componenten (amlodipine of valsartan) kunnen eveneens mogelijke bijwerkingen zijn bij gebruik van amlodipine/valsartan, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken of tijdens de post-marketing periode werden waargenomen.

Amlodipine

<i>Vaak</i>	Slaperigheid, duizeligheid, palpities, buikpijn, misselijkheid, zwelling van de enkel.
<i>Soms</i>	Slapeloosheid, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), depressie, tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, visusstoornissen (waaronder diplopie), tinnitus, hypotensie, dyspneu, rhinitis, braken, dyspepsie, alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, exantheem, myalgie, spierkrampen, pijn, urinelozingsaandoening, toegenomen urinelozingsfrequentie, impotentie, gynaecomastie, pijn op de borst, malaise, gewichtstoename, gewichtsafname.
<i>Zelden</i>	Verwardheid.
<i>Zeer zelden</i>	Leukocytopenie, trombocytopenie, allergische reacties, hyperglykemie, hypertonie, perifere neuropathie, myocardinfarct, aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie), vasculitis, pancreatitis, gastritis, gingiva hyperplasie, hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*, angio-oedeem, erythema multiforme, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit.
<i>Niet bekend</i>	Toxische epidermale necrolyse.

*meestal samenhangend met cholestase

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Valsartan

<i>Niet bekend</i>	Daling van hemoglobine, daling van hematocriet, neutropenie, trombocytopenie, verhoging van het serumkalium, verhoging van de leverfunctie waarden inclusief verhoging van het serumbilirubine, nierfalen en -functiestoornis, verhoging van het serumcreatinine, angio-oedeem, myalgie, vasculitis, overgevoeligheid inclusief serumziekte.
--------------------	--

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met amlodipine/valsartan. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning

nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophopping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis amlodipine/valsartan vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan en amlodipine worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen die werken op het renine-angiotensine systeem; angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's), combinaties; angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's) en calciumkanaalblokkers, ATC-code: C09DB01

Amlodipine/Valsartan Mylan combineert twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. Amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elke component afzonderlijk.

Amlodipine/Valsartan

Binnen het therapeutisch dosisbereik veroorzaakt de combinatie van amlodipine en valsartan een dosisgerelateerde additieve verlaging van de bloeddruk. Het bloeddrukverlagende effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan.

Placebogecontroleerde studies

In twee placebogecontroleerde onderzoeken kregen meer dan 1.400 hypertensieve patiënten amlodipine/valsartan eenmaal per dag toegediend. Volwassenen met lichte tot matige ongecompliceerde essentiële hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 95 en < 110 mmHg) werden in de onderzoeken opgenomen. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico – hartfalen, type I diabetes en type II diabetes die onvoldoende onder controle is en een voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte in het afgelopen jaar – werden uitgesloten.

Actief-gecontroleerde studies bij patiënten die niet-responders waren voor monotherapie

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische dalbloeddruk in zittende houding < 90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 160 mg valsartan. Deze normalisatie trad op bij 75% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen en bij 62% van de patiënten die amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 53% van de patiënten die 160 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 10 mg en 5 mg amlodipine leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 6,0/4,8 mmHg en 3,9/2,9 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 160 mg valsartan bleven nemen.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd parallelgroeponderzoek liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische dalbloeddruk in zittende houding <90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 10 mg amlodipine. Deze normalisatie trad op bij 78% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 67% van de patiënten die 10 mg amlodipine bleven nemen. De toevoeging van 160 mg valsartan leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 2,9/2,1 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 10 mg amlodipine bleven nemen.

Amlodipine/valsartan werd ook bestudeerd in een actief-gecontroleerd onderzoek bij 130 hypertensieve patiënten met een gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 110 mmHg en < 120 mmHg. In dit onderzoek (bloeddruk bij baseline 171/113 mmHg) veroorzaakte een behandeling met amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg getitreerd naar 10 mg/160 mg een daling van de bloeddruk in zittende houding met 36/29 mmHg, in vergelijking met 32/28 mmHg voor een behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide 10 mg/12,5 mg getitreerd naar 20 mg/12,5 mg.

In twee langetermijn follow-up onderzoeken bleef het effect van amlodipine/valsartan meer dan één jaar behouden. Plotselinge stopzetting van amlodipine/valsartan ging niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Leeftijd, geslacht, ras of body mass index ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) hadden geen invloed op de respons op amlodipine/valsartan.

Tot nu toe werd amlodipine/valsartan uitsluitend bij patiënten met hypertensie bestudeerd. Valsartan werd bestudeerd bij patiënten na een myocardinfarct en bij patiënten met hartfalen. Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaataandoeningen.

Amlodipine

De component amlodipine van Amlodipine/Valsartan Mylan remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk

of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de elektrocardiografische parameters waargenomen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam “Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandeling, met het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/dag, bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardiinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of huidig sigaretten roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardiinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% versus 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon: RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De verhoogde plasmaspiegels van angiotensine II als gevolg van AT₁ receptor blokkade met valsartan kan het niet-geblokkeerde AT₂ receptor subtype stimuleren, wat het effect van de AT₁ receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking op de AT₁ receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT₁ receptor dan voor de AT₂ receptor.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE, ook bekend als kininase II, dat angiotensine I in angiotensine II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien angiotensine II-antagonisten geen effect hebben op ACE en geen potentiëring van bradykinine of “substance P” teweegbrengen, is het onwaarschijnlijk dat ze hoest veroorzaken. In klinische onderzoeken waarin valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ($p<0,05$) kleiner bij patiënten behandeld met valsartan in vergelijking met degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest gedurende een behandeling met een ACE-remmer, vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum toegediend kregen een hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer ($p<0,05$). Valsartan bindt niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken en blijft behouden tijdens langetermijntherapie. Plotselinge stopzetting van valsartan is niet geassocieerd met een rebound-hypertensie of andere ongewenste klinische voorvallen.

Overige: dubbele blokkade van het RAAS

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] en VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een ARB onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en ARB's.

ACE-remmers en ARB's dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie (zie rubriek 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een ARB te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine en valsartan is lineair.

Amlodipine/Valsartan

Na orale toediening van amlodipine/valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan en amlodipine respectievelijk binnen 3 en 6-8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van amlodipine/valsartan zijn gelijk aan de biologische beschikbaarheid van valsartan en amlodipine wanneer de tabletten afzonderlijk worden toegediend.

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Eliminatie

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie

Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het “steady-state” distributievolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie

Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Eliminatie

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ u en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 u). Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de faeces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Ouderen (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Verminderde leverfunctie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met verminderde leverfunctie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan

In dieronderzoek werden de volgende mogelijk klinisch relevante bijwerkingen waargenomen: Histopathologische tekenen van ontsteking van de kliermaag werden waargenomen bij mannelijke ratten na blootstelling aan ongeveer 1,9 (valsartan) en 2,6 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Bij hogere blootstellingen traden ulceratie en erosie van het maagslijmvlies op bij vrouwelijke en mannelijke dieren. Vergelijkbare veranderingen werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

Een toegenomen incidentie en ernst van renale tubulaire basofilie/hyalinisatie, dilatatie en “casts”, en ook ontsteking met interstitiële lymfocyten en arteriolaire mediale hypertrofie werden waargenomen na een blootstelling aan 8-13 (valsartan) en 7-8 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Vergelijkbare veranderingen werden waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

In een embryo/foetus-ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van verwijde ureters, misvormde sternbrae en niet-geossificeerde falangen van de voorpoten waargenomen na blootstellingen aan ongeveer 12 (valsartan) en 10 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Verwijde ureters werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 12 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan). In dit onderzoek waren er uitsluitend geringe tekenen van maternale toxiciteit (matige afname van het lichaamsgewicht). Het no-observed-effect-level voor ontwikkelingseffecten werd waargenomen bij 3 (valsartan) en 4 (amlodipine) maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC).

Voor de afzonderlijke componenten is er geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

* Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij ratten leidden de matернаal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd bloedureumstikstof en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen zich ontwikkelden tot nefropathie met onder meer verhoogde waarden voor bloedureumstikstof en creatinine.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van

valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg, filmomhulde tabletten

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Omhulsel

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 8000
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Vanilline

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg, filmomhulde tabletten

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Geel ijzeroxide

Omhulsel

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 8000
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Vanilline

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg, filmomhulde tabletten

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Omhuulsel

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 8000

Talk

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Vanilline

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Flesverpakking na eerste opening:

Binnen 100 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 56, 98 filmomhulde tabletten, en 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 filmomhulde tabletten.

Witte, high density polyethyleen (HDPE) flessen met witte ondoorzichtige polypropyleen dop met een aluminium sealing.

Verpakkingsgrootten: 28, 56 of 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1092/001

EU/1/16/1092/002

EU/1/16/1092/003

EU/1/16/1092/004
EU/1/16/1092/005
EU/1/16/1092/006
EU/1/16/1092/007
EU/1/16/1092/008
EU/1/16/1092/009
EU/1/16/1092/010
EU/1/16/1092/011
EU/1/16/1092/012
EU/1/16/1092/013
EU/1/16/1092/014
EU/1/16/1092/015
EU/1/16/1092/016
EU/1/16/1092/017
EU/1/16/1092/018
EU/1/16/1092/019
EU/1/16/1092/020
EU/1/16/1092/021
EU/1/16/1092/022
EU/1/16/1092/023
EU/1/16/1092/024
EU/1/16/1092/025
EU/1/16/1092/026
EU/1/16/1092/027
EU/1/16/1092/028
EU/1/16/1092/029
EU/1/16/1092/030
EU/1/16/1092/031
EU/1/16/1092/032
EU/1/16/1092/033
EU/1/16/1092/034
EU/1/16/1092/035
EU/1/16/1092/036
EU/1/16/1092/037
EU/1/16/1092/038
EU/1/16/1092/039

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2016

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS VOOR FLES EN BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 80 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

Blisterverpakking:

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

14x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

28x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

30x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

56x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

90x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

98x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

Fles:

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Voor flesverpakking: Na openen binnen 100 dagen gebruiken.

Datum van openen: _____

Niet meer gebruiken na: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tabletten
amlodipine/valsartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLES-ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 80 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na openen binnen 100 dagen gebruiken.

Datum van openen: _____

Niet meer gebruiken na: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS VOOR FLES EN BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

Blisterverpakking:

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

14x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

28x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

30x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

56x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

90x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

98x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

Fles:

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Voor flesverpakking: Na openen binnen 100 dagen gebruiken.

Datum van openen: _____

Niet meer gebruiken na: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

amlodipine/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg tabletten
amlodipine/valsartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLES-ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na openen binnen 100 dagen gebruiken.

Datum van openen: _____

Niet meer gebruiken na: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS VOOR FLES EN BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

Blisterverpakking:

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

14x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

28x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

30x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

56x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

90x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

98x1 filmomhulde tabletten (eenheidsdosisverpakking)

Fles:

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Voor flesverpakking: Na openen binnen 100 dagen gebruiken.

Datum van openen: _____

Niet meer gebruiken na: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

amlodipine/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg tabletten
amlodipine/valsartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLES-ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.

28 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na openen binnen 100 dagen gebruiken.

Datum van openen: _____

Niet meer gebruiken na: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amlodipine/Valsartan Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amlodipine/Valsartan Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Amlodipine/Valsartan Mylan tabletten bevatten twee actieve stoffen, amlodipine en valsartan. Beide stoffen helpen een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” wordt genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” wordt genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II. Dit betekent dat beide stoffen helpen voorkomen dat de bloedvaten samentrekken. Als gevolg hiervan, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Amlodipine/Valsartan Mylan wordt gebruikt ter behandeling van hoge bloeddruk bij volwassenen van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle gehouden kan worden met uitsluitend amlodipine of valsartan.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor amlodipine of voor elke andere calciumkanaalblokker. Dit kan jeuk, roodheid van de huid of moeilijkheden om adem te halen veroorzaken.
- U bent allergisch voor valsartan of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt allergisch te kunnen zijn, zeg het uw arts alvorens Amlodipine/Valsartan Mylan in te nemen.
- U heeft ooit ernstige leveraandoeningen of galaandoeningen gehad, zoals levercirrose of cholestase.
- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Het is ook beter om Amlodipine/Valsartan Mylan vroeg tijdens de zwangerschap te vermijden, zie rubriek Zwangerschap).
- U heeft erg lage bloeddruk (hypotensie).

- U heeft een vernauwing van de aortaklep (aortastenose) of cardiogene shock (een toestand waarbij uw hart het lichaam niet van voldoende bloed kan voorzien).
- U lijdt aan hartfalen na een hartaanval.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als een van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Amlodipine/Valsartan Mylan dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u misselijk of ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u lever- of nieraandoeningen heeft.
- als u een niertransplantatie heeft gehad of als u verteld is dat u een vernauwing van de nierslagaders heeft.
- als u een aandoening heeft van de bijnier, ook “primair hyperaldosteronisme” genoemd.
- als u te maken heeft gehad met hartfalen of als u een hartaanval heeft gehad. Volg nauwkeurig de aanbevelingen van uw arts voor de startdosis. Het is mogelijk dat uw arts ook uw nierfunctie controleert.
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta of mitralis stenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is toegenomen (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u last heeft gehad van zwelling, vooral van het aangezicht en de keel, wanneer u andere geneesmiddelen neemt (inclusief zogenaamde angiotensin-convertering-enzyme-remmers of ACE-remmers). Wanneer u deze symptomen krijgt, moet u stoppen met de inname van Amlodipine/Valsartan Mylan en onmiddellijk uw arts raadplegen. U mag Amlodipine/Valsartan Mylan dan nooit meer innemen.
- Als u nierproblemen heeft waarbij de bloedtoevoer naar uw nieren verminderd is (nierarteriostenose).
- Als u last krijgt van buikpijn, misselijkheid, overgeven of diarree na inname van dit geneesmiddel. Uw arts zal beslissen over verdere behandeling. Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder eerst uw arts te raadplegen.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een remmer van angiotensine-converterend enzym (ACE-remmer) (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft.
 - aliskiren.

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Als een van deze waarschuwingen op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Amlodipine/Valsartan Mylan inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Amlodipine/Valsartan Mylan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van een van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de hieronder vermelde geneesmiddelen:

- ACE-remmers of aliskiren (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”);

- diuretica (een geneesmiddel dat “plastablet” wordt genoemd en dat uw hoeveelheid urine verhoogt);
- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen;
- bepaalde soorten pijnstillers die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) of selectieve cyclooxygenase-2 remmers (COX-2 remmers) worden genoemd. Het is mogelijk dat uw arts uw nierfunctie controleert;
- anticonvulsiemiddelen (geneesmiddelen tegen epilepsie (aanvallen van bewusteloosheid met spiertrekkingen); bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- Sint-Janskruid;
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals rifampicine, erytromycine, claritromycine, talitromycine);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- tacrolimus (gebruikt voor het regelen van de immuunrespons van uw lichaam, waardoor uw lichaam het getransplanteerde orgaan kan accepteren);
- geneesmiddelen gebruikt om te beschermen tegen afstoting van transplantaten (ciclosporine).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Personen die Amlodipine/Valsartan Mylan innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken. Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Amlodipine/Valsartan Mylan kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Meestal zal uw arts u aanraden om te stoppen met het innemen van Amlodipine/Valsartan Mylan voordat u zwanger wordt of vanaf het moment dat u weet dat u zwanger bent en hij/zij zal u aanraden een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Amlodipine/Valsartan Mylan. Amlodipine/Valsartan Mylan wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap (eerste 3 maanden) en mag niet worden ingenomen als u meer dan 3 maanden zwanger bent, omdat dit ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u wilt beginnen met het geven van borstvoeding.

Er is gebleken dat amlodipine in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht kan komen.

Een behandeling met Amlodipine/Valsartan Mylan voor moeders die borstvoeding geven is niet aanbevolen, en uw arts kan voor u een andere behandeling kiezen als u wenst borstvoeding te geven, vooral als uw baby pasgeboren is, of te vroeg geboren werd.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratievermogen beïnvloeden. Als u niet zeker weet hoe groot die invloed zal zijn, bestuur dan geen voertuigen of machines en onderneem geen activiteiten die concentratie vereisen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De aanbevolen dosering van Amlodipine/Valsartan Mylan is één tablet per dag.

- Het wordt aangeraden om uw geneesmiddel iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.
- Neem de tabletten in met een glas water.
- U kunt Amlodipine/Valsartan Mylan met of zonder voedsel innemen. Neem Amlodipine/Valsartan Mylan niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere sterkte voorstellen.

Overschrijd de voorgeschreven dosis niet.

Amlodipine/Valsartan Mylan en oudere personen (65 jaar of ouder)

Uw arts dient voorzichtig te zijn als hij uw dosis verhoogt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten van Amlodipine/Valsartan Mylan heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Overtollig vocht kan zich ophopen in uw longen (longoedeem), wat kortademigheid kan veroorzaken die tot 24-48 uur na inname kan optreden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u vergeten bent dit geneesmiddel in te nemen, neem het dan in zodra u eraan denkt. Neem dan uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de vergeten dosis dan over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met de behandeling met Amlodipine/Valsartan Mylan kan uw aandoening erger worden. Stop niet met de inname van dit geneesmiddel tenzij uw arts u dit zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en kunnen onmiddellijke medische verzorging vereisen:

Een aantal patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen. **Als u het volgende overkomt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts:**

Zeldzaam (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers) Een allergische reactie met symptomen zoals uitslag, jeuk, zwelling van gezicht of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk (gevoel van flauwte, duizeligheid).

Zeer zeldzaam (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Een zwelling in de darmen met symptomen als buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree (intestinaal angio-oedeem).

Andere mogelijke bijwerkingen van Amlodipine/Valsartan Mylan:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Griep (influenza); verstopte neus, keelpijn en ongemak bij het slikken; hoofdpijn; zwelling van armen, handen, benen, enkels of voeten; vermoeidheid; zich krachteloos of slap voelen (asthenie); roodheid en warm gevoel in het gezicht en/of nek; laag kaliumgehalte in het bloed.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Duizeligheid; misselijkheid en pijn in de buik; droge mond; slaperigheid, tinteling of gevoelloosheid van de handen of voeten; draaierigheid; snelle hartslag met hartkloppingen; duizeligheid bij het rechtopstaan; hoesten; diarree; constipatie; huiduitslag, roodheid van de huid; zwelling van de gewrichten, rugpijn; pijn in de gewrichten; minder eetlust (anorexie); hoog calciumgehalte in het bloed; hoog gehalte aan plasmalipiden; hoog urinezuurgehalte in het bloed; laag natriumgehalte in het bloed; abnormale coördinatie; verminderd gezichtsvermogen; keelpijn.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

Beangstigend gevoel; gefluit in de oren (tinnitus); flauwvallen; meer plassen dan normaal of heel erge drang om te plassen; geen erectie kunnen krijgen of behouden; zwaar gevoel; lage bloeddruk met symptomen als duizeligheid, licht gevoel in het hoofd; overmatig zweten, uitslag over het hele lichaam; jeuk; spierkrampen; verstoord gezichtsvermogen.

Als er bij u een bijwerking optreedt die u als ernstig ervaart, raadpleeg dan uw arts.

Bijwerkingen gemeld met uitsluitend amlodipine of valsartan die niet werden waargenomen met Amlodipine/Valsartan Mylan of die vaker werden waargenomen dan met Amlodipine/Valsartan Mylan:

Amlodipine

Waarschuw onmiddellijk uw arts als u na het innemen van dit geneesmiddel last krijgt van een van de volgende zeer zeldzame, ernstige bijwerkingen:

- Plotselinge piepende ademhaling, pijn op de borst, kortademigheid of ademhalingsproblemen.
- Opgezwollen oogleden, gezicht of lippen.
- Opgezwollen tong en keel met daardoor ernstige problemen bij de ademhaling.
- Ernstige huidreacties zoals intense huiduitslag, netelroos, rood wordende huid over het gehele lichaam, ernstige jeuk, blaarvorming, loslaten en opzwellen van de huid, ontsteking van slijmvlies (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse) of andere allergische reacties.
- Hartaanval, afwijkende hartslag.
- Ontsteking van de alvleesklier die kan leiden tot ernstige buik- en rugpijn, waarbij u zich zeer onwel voelt.

De volgende bijwerkingen werden gemeld. Als u last heeft van een van deze bijwerkingen of als ze langer dan een week aanhouden, neem dan contact op met uw arts.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Duizeligheid; vermoeidheid; slaperigheid; hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag); overmatig blozen, zwelling van de enkel (oedeem); buikpijn, misselijkheid.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Stemmingsveranderingen, angstgevoelens, depressie, slapeloosheid, beving, afwijkingen in de smaakbeleving, flauwvallen, verlies van pijngevoel; verstoord gezichtsvermogen, gezichtsstoornis, oorsuizen; lage bloeddruk; niezen/loopneus veroorzaakt door ontsteking van de binnenwand van de neus (rhinitis); problemen met de spijsvertering, braken (overgeven); haaruitval; toegenomen transpiratie; jeukende huid; huiduitslag; huidverkleuring; aandoening bij het plassen; meer aandrang tot 's nachts plassen; vaker moeten plassen; onvermogen om een erectie te krijgen; ongemak aan of vergroting van de borsten bij mannen; pijn; zich niet goed voelen; zich zwak voelen; spierpijn; spierkrampen; spierspasme; rugpijn; gewrichtspijn; gewichtstoename of gewichtsafname; verandering van de stoelgang; diarree; droge mond; pijn op de borst.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

Verwardheid.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaging van bloedplaatjes die leidt tot ongebruikelijke blauwe plekken of snelle bloedingsneiging (schade aan rode bloedcellen); verhoogd suikergehalte in het bloed (hyperglykemie); opgezwollen tandvlees, opgezwollen buik (gastritis); abnormale leverfunctie, ontsteking van de lever (hepatitis), gele verkleuring van de huid (geelzucht), stijging van leverenzymen die van invloed kan zijn op bepaalde medische onderzoeken; verhoogde spierspanning; ontsteking van de bloedvaten vaak met huiduitslag, gevoeligheid voor licht; aandoeningen gecombineerd met stijfheid, trillen en/of bewegingsstoornissen, zenuwbeschadiging; hoest.

Valsartan

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Draaierigheid, vermoeidheid.

Niet bekend (de frequentie kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens)

Een daling van het aantal rode bloedcellen en witte bloedcellen, een daling in het aantal bloedplaatjes, koorts, pijnlijke keel of mond door infecties; spontane bloeding of kneuzing; hoog kaliumgehalte in het bloed; hoog creatininegehalte in het bloed, afwijkende resultaten van levertesten; afname van de nierfuncties en ernstig afgenomen nierfuncties; zwelling van hoofdzakelijk het gezicht en keel; spierpijn; huiduitslag, paars-rode vlekken; koorts; jeuk; allergische reacties; huidaandoening met blaarvorming (teken van een aandoening genaamd bulleuze dermatitis).

Als er bij u een van deze bijwerkingen optreedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blister na “EXP.:”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor flesverpakking: Na openen binnen 100 dagen gebruiken.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de doos beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat) en valsartan.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine en 80 mg valsartan.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; magnesiumstearaat; watervrij colloïdaal silicium; hypromellose; macrogol 8000; talk, titaandioxide (E171); geel ijzeroxide (E172); vanilline.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine en 160 mg valsartan.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; magnesiumstearaat; watervrij colloïdaal silicium; hypromellose; macrogol 8000; talk, titaandioxide (E171); geel ijzeroxide (E172); vanilline.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine en 160 mg valsartan.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; magnesiumstearaat; watervrij colloïdaal silicium; hypromellose; macrogol 8000; talk, titaandioxide (E171); geel ijzeroxide (E172); rood ijzeroxide (E172); zwart ijzeroxide (E172); vanilline.

Hoe ziet Amlodipine/Valsartan Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg tabletten (tabletten) zijn lichtgele, ronde, bolvormige, filmomhulde tabletten met “AV1” op de ene zijde en “M” op de andere zijde.

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg tabletten (tabletten) zijn gele, ovale, bolvormige, filmomhulde tabletten met “AV2” op de ene zijde en “M” op de andere zijde.

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg tabletten (tabletten) zijn lichtbruine, ovale, bolvormige, filmomhulde tabletten met “AV3” op de ene zijde en “M” op de andere zijde.

Amlodipine/Valsartan Mylan is beschikbaar in blisterverpakkingen met 14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten. Deze verpakkingen zijn allemaal beschikbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen; de 14, 28, 56 en 98 tabletverpakkingen zijn ook beschikbaar in standaard blisters. Amlodipine/Valsartan Mylan is ook beschikbaar in flessen met 28, 56 of 98 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar zijn .

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

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

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OU
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

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

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd.
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.