|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Amlodipină/Valsartan Mylan, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/N/0000278337).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amlodipine-valsartan-mylan> |

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 80 mg.

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (Comprimat)

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galbenă, cu diametru de aproximativ 9 mm, marcat cu „AV1” pe o faţă şi cu „M” pe cealaltă faţă.

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galbenă, de aproximativ 15,6 mm × 7,8 mm, marcat cu „AV2” pe o faţă şi cu „M” pe cealaltă faţă.

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare maro deschis, de aproximativ 15,6 mm × 7,8 mm, marcat cu „AV3” pe o faţă şi cu „M” pe cealaltă faţă.

**4. Date clinice**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Amlodipină/Valsartan Mylan este indicat pentru administrare la adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină sau valsartan.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

Doza recomandată de Amlodipină/Valsartan Mylan este de un comprimat pe zi.

*Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate*

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg poate fi administrat pacienţilor a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 80 mg.

*Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate*

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg se poate administra la pacienţi a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat numai cu amlodipină 5 mg sau valsartan 160 mg.

*Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate*

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg se poate administra la pacienţi a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat numai cu amlodipină 10 mg sau valsartan 160 mg sau cu Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

Se recomandă ajustarea individuală a dozelor componentelor (şi anume amlodipină şi valsartan), înainte de alegerea combinaţiei cu doză fixă. Poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinaţia cu doză fixă când se consideră adecvat din punct de vedere clinic.

Pentru comoditate, pacienţii cărora li se administrează valsartan şi amlodipină sub formă de comprimate/capsule separate pot fi trecuţi la tratamentul cu Amlodipină/Valsartan Mylan având componentele în aceleaşi doze.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu există date clinice disponibile la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei în cazul insuficienţei renale moderate.

*Insuficienţă hepatică*

Administrarea de amlodipină/valsartan este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudenţă la administrarea de amlodipină/valsartan pacienţilor cu insuficienţă hepatică sau cu tulburări biliare obstructive (vezi pct. 4.4). La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan. Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Când pacienţii hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficienţă hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau amlodipină/valsartan, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

*Pacienţii vârstnici (vârsta de 65 ani şi peste)*

Este necesară prudenţă când se cresc dozele la pacienţii vârstnici. Când pacienţii vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficienţă hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau amlodipină/valsartan, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea combinației amlodipină/valsartan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan cu apă.

Acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente.

**4.3 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţele active, la derivaţi ai dihidropiridinei, sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară sau colestază.
* Administrarea concomitentă de Amlodipină/Valsartan Mylan cu medicamente care conţin aliskiren la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/minut şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
* Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
* Hipotensiune arterială severă.
* Şoc (inclusiv şoc cardiogen).
* Obstrucţie a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă şi stenoză aortică severă).
* Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Nu au fost evaluate siguranţa și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARAII) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Pacienţi cu depleţie sodică şi/sau lichidiană

S-a observat o hipotensiune arterială pronunţată în cazul a 0,4% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială fără complicaţii, care au fost trataţi cu amlodipină/valsartan în cadrul studiilor placebo controlate. În cazul pacienţilor cu sistemul renină-angiotensină activat (cum sunt pacienţii cu depleţie lichidiană şi/sau sodică cărora li se administrează doze mari de diuretice) cărora li se administrează inhibitori ai receptorilor angiotensinei, poate apare hipotensiunea arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestei stări înainte de administrarea de amlodipină/valsartan sau o supraveghere medicală atentă la începutul tratamentului.

Dacă apare hipotensiunea arterială după administrarea de amlodipină/valsartan, pacientul trebuie menţinut în poziţie orizontală şi, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu o soluţie de clorură de sodiu. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituente minerale pentru regim hiposodat care conţin potasiu sau alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a potasiului (heparina, etc.) trebuie realizată cu prudenţă şi cu monitorizarea frecventă a concentraţiilor potasiului.

Stenoza arterei renale

Amlodipină/valsartan trebuie utilizat cu prudenţă în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, deoarece ureea şi creatinina plasmatică pot creşte la aceşti pacienţi.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranţa utilizării amlodipină/valsartan la pacienţii cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficienţă hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al amlodipinei este prelungit şi valorile ASC sunt mai mari la pacienţii cu insuficienţă hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Se recomandă prudenţă la administrarea de amlodipină/valsartan la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată sau cu tulburări biliare obstructive.

În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină/valsartan la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (RFG > 30 ml/minut/1,73 m2). Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei în cazul insuficienţei renale moderate.

Hiperaldosteronism primar

Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu trebuie trataţi cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază.

Angioedem

A fost raportat angioedemul, inclusiv edem al laringelui şi glotei, care a determinat obstrucţie a căilor respiratorii şi/sau umflare a feţei, buzelor, faringelui şi/sau limbii la pacienţii trataţi cu valsartan. Unii dintre aceşti pacienţi au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Administrarea de amlodipină/valsartan trebuie întreruptă imediat la pacienţii care prezintă angioedem şi nu trebuie reluată.

Angioedem intestinal

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, [inclusiv valsartan] (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de valsartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Insuficienţă cardiacă/ post infarct miocardic

Ca o consecinţă a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aştepta modificări ale funcţiei renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă a căror funcţie renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii ECA şi cu antagoniştii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie şi/sau azotemie progresivă şi (rar) cu insuficienţa renală acută şi/sau cu deces. S-au raportat efecte similare şi în cazul valsartanului. Evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sau post infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcţiei renale.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, efectuat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de gradul III şi IV NYHA (Clasificarea Asociaţiei Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică trataţi cu amilodipină, amlodipina a fost asociată cu creşterea numărului de raportări de edem pulmonar, în ciuda unor diferenţe nesemnificative privind incidenţa agravării insuficienţei cardiace, comparativ cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, deoarece acestea pot creşte riscul apariţiei altor evenimente cardiovasculare şi mortalitatea.

Stenoză valvulară aortică şi mitrală

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauţie deosebită la pacienţii cu stenoză mitrală sau stenoză aortică semnificativă care nu este de grad înalt.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi BRA nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Amlodipină/valsartan nu a fost studiat la nici o altă populaţie de pacienţi, cu excepţia pacienţilor cu hipertensiune arterială.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Interacţiuni frecvente ale acestei combinaţii

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

*A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente*

*Alte medicamente antihipertensive*

Medicamentele antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu alfablocante, diuretice) şi alte medicamente care pot determina reacţii adverse hipotensive (de exemplu antidepresive triciclice, alfablocante utilizate în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată) pot creşte efectul antihipertensiv al combinaţiei.

Interacţiuni legate de amlodipină

*Administrare concomitentă nerecomandată*

*Grapefruit sau suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienţi, determinând potenţarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

*Se recomandă prudenţă în cazul utilizării concomitente*

*Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creşterea uşoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificaţia clinică a acestor variaţii ale farmacocineticii poate fi mai pronunţată la pacienţii vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică şi ajustarea dozelor.

*Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante [cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, Hypericum perforatum)*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere ajustarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, *Hypericum perforatum*).

*Simvastatină*

Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creştere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienţii cărora li se administrează amlodipină.

*Dantrolen (perfuzie)*

La animale, după administrarea de verapamil şi administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilaţie ventriculară letală şi colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienţi cu predispoziţie pentru hipertermie malignă şi la cei trataţi pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

*Tacrolimus*

Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea concomitentă a amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

*A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente*

*Alte informaţii*

În studiile clinice de interacţiune, amlodipina nu a influenţat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Interacţiuni legate de valsartan

*Nu se recomandă utilizarea concomitentă*

*Litiu*

S-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiei plasmatice şi toxicităţii litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente. Dacă se administrează concomitent şi un diurectic, riscul apariţiei toxicităţii litiului poate continua să crească la administrarea de amlodipină/valsartan.

*Diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, substituente minerale pentru regim hiposodat care conţin potasiu sau alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a potasiului*

În cazul în care se prescrie un medicament care influențează concentraţia plasmatică potasiului concomitent cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului.

*Se recomandă prudenţă în cazul utilizării concomitente*

*Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (>* *3 g/zi), şi AINS non-selective*

Când antagoniştii angiotensinei II se administrează concomitent cu AINS poate apare atenuarea efectului antihipertensiv. Suplimentar, utilizarea concomitentă de antagonişti ai angiotensinei II şi AINS poate determina creşterea riscului de afectare a funcţiei renale şi creşterea concentraţiei plasmatice a potasiului. Astfel, se recomandă monitorizarea funcţiei renale la începutul tratamentului, precum şi hidratarea adecvată a pacientului.

*Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir)*

Rezultatele unui studiu *in vitro* pe ţesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 şi al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot creşte expunerea sistemică la valsartan.

*Blocarea dublă a SRAA cu ARA, inhibitori ECA sau aliskiren*

Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

*Alte substanţe*

În cazul monoterapiei cu valtarsan nu s-au observat interacţiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanţe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

*Amlodipină*

La om, siguranţa utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură şi când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă şi făt.

*Valsartan*

Utilizarea ARAII nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere uşoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de ARAII, riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

La om, se cunoaşte că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate (funcţie renală diminuată, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcţiei renale şi a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Procentul din doza maternă care ajunge la sugar a fost estimat într-un interval intercuartilic de 3–7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Nu există informaţii disponibile privind utilizarea amlodipină/valsartan în timpul alăptării. Prin urmare, amlodipină/valsartan nu este recomandat şi sunt de preferat tratamente alternative, cu profiluri de siguranţă mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea de amlodipină/valsartan.

*Valsartan*

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcţiei de reproducere la şobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg şi zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m2 (calculele presupun administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

*Amlodipină*

La unii pacienţi trataţi cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potenţial al amlodipinei asupra fertilităţii sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la şobolani s-au înregistrat reacţii adverse asupra fertilităţii la mascul (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Pacienţii care utilizează amlodipină/valsartan şi conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare ameţeală sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influenţă mică sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienţii trataţi cu amlodipină prezintă ameţeli, cefalee, fatigabilitate sau greaţă, capacitatea de reacţie poate fi afectată.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa administrării de amlodipină/valsartan a fost evaluată în cadrul a cinci studii clinice controlate incluzând 5 175 pacienţi, dintre care la 2 613 s-a administrat valsartan în combinaţie cu amlodipină. Au fost identificate următoarele reacţii adverse ca fiind cele mai frecvente sau cele mai semnificative sau severe: rinofaringită, gripă, hipersensibilitate, cefalee, sincopă, hipotensiune arterială ortostatică, edem, edem cu godeu, edem facial, edem periferic, fatigabilitate, eritem facial, astenie şi bufeuri.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse au fost ordonate în funcţie de frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| **Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe** | **Reacţii adverse** | **Frecvenţă** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Amlodipină/Valsartan** | **Amlodipină** | **Valsartan** |
| Infecţii şi infestări | Rinofaringită | Frecvente | -- | -- |
| Gripă | Frecvente | -- | -- |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Scădere a valorilor hemoglobinei şi hematocritului | -- | -- | Cu frecvenţă necunoscută |
| Leucopenie | -- | Foarte rare | -- |
| Neutropenie | -- | -- | Cu frecvenţă necunoscută |
| Trombocitopenie, uneori cu purpură | -- | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate | Rare | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Hiperglicemie | -- | Foarte rare | -- |
|  | Hiponatremie | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Tulburări psihice | Depresie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Anxietate | Rare | -- | -- |
| Insomnie/tulburări de somn | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Schimbări de dispoziţie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Confuzie | -- | Rare | -- |
| Tulburări ale sistemului nervos | Tulburări de coordonare | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Ameţeală | Mai puţin frecvente | Frecvente | -- |
| Ameţeală posturală | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Disgeuzie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Tulburare extrapiramidală | -- | Cu frecvenţă necunoscută | -- |
| Cefalee | Frecvente | Frecvente | -- |
| Hipertonie | -- | Foarte rare | -- |
| Parestezie | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Neuropatie periferică, neuropatie | -- | Foarte rare | -- |
| Somnolenţă | Mai puţin frecvente | Frecvente | -- |
| Sincopă | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Tremor | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Hipoestezie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Tulburări oculare | Tulburare de vedere | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Afectare vizuală | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Tinitus | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Vertij | Mai puţin frecvente | -- | Mai puţin frecvente |
| Tulburări cardiace | Palpitaţii | Mai puţin frecvente | Frecvente | -- |
| Sincopă | Rare | -- | -- |
| Tahicardie | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie atrială) | -- | Foarte rare | -- |
| Infarct miocardic | -- | Foarte rare | -- |
| Tulburări vasculare | Eritem facial tranzitoriu | -- | Frecvente | -- |
| Hipotensiune arterială | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Hipotensiune arterială ortostatică | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Vasculită | -- | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Tuse | Mai puţin frecvente | Foarte rare | Mai puţin frecvente |
| Dispnee | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Durere faringolaringiană | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Rinită | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Tulburări gastro‑intestinale | Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului | Mai puţin frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Modificare a tranzitului intestinal | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Constipaţie | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Diaree | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Xerostomie | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Dispepsie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Gastrită | -- | Foarte rare | -- |
| Angioedem intestinal | -- | -- | Foarte rare |
| Hiperplazie gingivală | -- | Foarte rare | -- |
| Greață | Mai puţin frecvente | Frecvente | -- |
| Pancreatită | -- | Foarte rare | -- |
| Vărsături | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Tulburări hepatobiliare | Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creştere a bilirubinemiei | -- | Foarte rare\* | Cu frecvenţă necunoscută |
| Hepatită | -- | Foarte rare | -- |
| Colestază intrahepatică, icter | -- | Foarte rare | -- |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Alopecie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Angioedem | -- | Foarte rare | Cu frecvenţă necunoscută |
| Dermatită buloasă | -- | -- | Cu frecvenţă necunoscută |
| Eritem | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Eritem polimorf | -- | Foarte rare | -- |
| Exantem | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Hiperhidroză | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Reacţie de fotosensibilitate | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Prurit | Rare | Mai puţin frecvente | Cu frecvenţă necunoscută |
| Purpură | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Erupţii cutanate tranzitorii | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | Cu frecvenţă necunoscută |
| Modificări ale culorii pielii | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Urticarie şi alte forme de erupţii cutanate tranzitorii | -- | Foarte rare | -- |
| Dermatită exfoliativă | -- | Foarte rare | -- |
| Sindrom Stevens-Johnson | -- | Foarte rare | -- |
| Necroliză epidermică toxică | -- | Cu frecvenţă necunoscută | -- |
| Edem Quincke | -- | Foarte rare | -- |
| Tulburări musculo‑scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Artralgie | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Dureri de spate | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Tumefiere la nivelul articulaţiilor | Mai puţin frecvente | -- | -- |
| Spasme musculare | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Mialgie | -- | Mai puţin frecvente | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tumefiere la nivelul gleznei | -- | Frecvente | -- |
| Senzaţie de greutate | Rare | -- | -- |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Creştere a valorilor creatininei plasmatice | -- | -- | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări de micţiune | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Nicturie | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Polachiurie | Rare | Mai puţin frecvente | -- |
| Poliurie | Rare | -- | -- |
| Insuficienţă renală şi afectare a funcţiei renale | -- | -- | Cu frecvenţă necunoscută |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Impotenţă | Rare | -- | -- |
| Disfuncţie erectilă | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Ginecomastie | Frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Astenie | Frecvente | Mai puţin frecvente | -- |
| Disconfort, stare generală de rău | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Oboseală | Frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Edem facial | Frecvente | -- | -- |
| Eritem facial tranzitoriu, bufeuri | Frecvente | -- | -- |
| Durere toracică non-cardiacă | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Edem | Frecvente | Frecvente | -- |
| Edem periferic | Frecvente | -- | -- |
| Durere | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Edem cu godeu | Frecvente | -- | -- |
| Investigaţii diagnostice | Scădere a concentraţiei plasmatice de potasiu | -- | -- | Cu frecvenţă necunoscută |
| Creştere în greutate | -- | Mai puţin frecvente | -- |
| Scădere în greutate | -- | Mai puţin frecvente | -- |

\* în principal corelate cu colestază

Informaţii suplimentare privind combinaţia

Edemul periferic, o reacţie adversă cunoscută la amlodipină, a fost în general observat cu o incidenţă mai mică la pacienţii cărora li s-a administrat combinaţia amlodipină/valsartan, decât la cei cărora li s-a administrat amlodipină în monoterapie. În studiile clinice dublu-orb, controlate, incidenţa edemului periferic în funcţie de doză a fost după cum urmează:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| % pacienţilor care au prezentat edem periferic | | **Valsartan (mg)** | | | | |
| 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| **Amlodipină (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 | Nu este cazul | Nu este cazul | 9,0 | 9,5 |

Incidenţa medie a edemului periferic, simetric distribuită pentru toate dozele, a fost 5,1% pentru combinaţia amlodipină/valsartan.

Informaţii suplimentare privind componentele individuale

Reacţiile adverse semnalate anterior pentru una dintre componentele individuale (amlodipină sau valsartan) pot constitui posibile reacţii adverse şi pentru amlodipină/valsartan, chiar dacă nu au fost observate în timpul studiilor clinice sau în perioada ulterioară punerii pe piaţă.

*Amlodipină*

|  |  |
| --- | --- |
| *Frecvente* | Somnolenţă, ameţeli, palpitaţii, dureri abdominale, greaţă, tumefiere la nivelul gleznelor. |
| *Mai puţin frecvente* | Insomnie, tulburări ale dispoziţiei (inclusiv anxietate), depresie, tremor, tulburări ale gustului, sincopă, hipoestezie, tulburări de vedere (inclusiv diplopie), tinitus, hipotensiune arterială, dispnee, rinită, vărsături, dispepsie, alopecie, purpură, modificări de culoare a tegumentului, hiperhidroză, prurit, exantem, mialgie, crampe musculare, durere, tulburări ale micţiunii, creştere a frecvenţei micţiunilor, impotenţă, ginecomastie, dureri toracice, stare generală de rău, creştere în greutate, scădere în greutate. |
| *Rare* | Confuzie. |
| *Foarte rare* | Leucopenie, trombocitopenie, reacţii alergice, hiperglicemie, hipertonie, neuropatie periferică, infarct miocardic, tulburări de ritm cardiac (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie atrială), vasculită, pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală, hepatită, icter, creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice\*, angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate. |
| *Cu frecvenţă necunoscută* | Necroliză epidermică toxică |

\* în principal corelate cu colestază

Au fost raportate cazuri excepţionale de sindrom extrapiramidal.

*Valsartan*

|  |  |
| --- | --- |
| *Cu frecvenţă necunoscută* | Scădere a valorii hemoglobinei, scădere a valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie, creştere a valorii kaliemiei, creştere a valorilor parametrilor funcţiei hepatice, inclusiv creştere a valorii bilirubinei serice, insuficienţă şi disfuncţie renală, creştere a valorii creatininei serice, angioedem, mialgie, vasculită, hipersensibilitate, inclusiv boala serului. |

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Simptome

Nu există experienţă privind supradozajul cu amlodipină/valsartan. Principalul simptom al unui supradozaj cu valtarsan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată şi o stare de ameţeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilataţie periferică excesivă şi posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și posibil prelungită, inclusiv şoc cu sfârşit letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a meține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Tratament

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoşi imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbţia de amlodipină. Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu amlodipină/valsartan impune asigurarea de asistenţă cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecventă a funcţiilor cardiace şi respiratorii, aşezarea pacientului în poziție culcat cu picioarele ridicate şi supravegherea volumului circulant şi a cantităţii de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular şi a tensiunii arteriale, cu condiţia ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Este puţin probabil ca valsartanul şi amlodipina să fie eliminate prin hemodializă.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină; blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA), combinaţii; blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA) şi blocante ale canalelor de calciu, codul ATC:C09DB01

Amlodipină/Valsartan Mylan este o combinație de două substanțe antihipertensive cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială: amlodipina aparţine clasei de medicamente numite antagonişti ai calciului, iar valsartanul clasei de medicamente numite antagonişti ai angiotensinei II. Asocierea acestor substanţe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât oricare dintre componente în mod individual.

Amlodipină/Valsartan

Combinaţia de amlodipină şi valsartan produce o scădere aditivă a tensiunii arteriale, în funcţie de doză, în cadrul intervalului specific de doze terapeutic. Efectul antihipertensiv al unei singure doze de combinaţie s-a menţinut timp de 24 ore.

*Studii placebo-controlate*

Peste 1 400 pacienţi hipertensivi au fost trataţi cu amlodipină/valsartan o dată pe zi în cadrul a două studii placebo controlate. Au fost recrutaţi adulţi cu hipertensiune arterială esenţială uşoară până la moderată, fără complicaţii (tensiune arterială diastolică medie măsurată când pacientul este în poziție aşezat ≥ 95 şi < 110 mmHg). Au fost excluşi pacienţii cu risc cardiovascular crescut - insuficienţă cardiacă, diabet zaharat de tip 1 şi de tip 2 slab controlat şi cu antecedente de infarct miocardic sau accident cerebral în decursul unui an.

*Studii controlate activ, la pacienţi care nu au raspuns la monoterapie*

Un studiu desfăşurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidenţiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este în poziție aşezat < 90 mmHg la finalul studiului) la pacienţii a căror afecţiune nu a fost controlată în mod adecvat cu valsartan 160 mg, la 75% dintre subiecţii trataţi cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg şi la 62% dintre subiecţii trataţi cu amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, comparativ cu 53% dintre subiecţii care au fost trataţi doar cu valsartan 160 mg. Adăugarea amlodipinei 10 mg şi 5 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu 6,0/4,8 mmHg şi respectiv 3,9/2,9 mmHg, în comparaţie cu pacienţii care au fost trataţi doar cu valsartan 160 mg.

Un studiu desfăşurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidenţiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este în poziție aşezat < 90 mmHg la finalul studiului) la pacienţii a căror afecţiune nu a fost controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg, la 78% dintre subiecţii trataţi cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg, comparativ cu 67% dintre subiecţii care au fost trataţi doar cu amlodipină 10 mg. Adăugarea valsartanului 160 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu 2,9/2,1 mmHg, comparativ cu pacienţii care au fost trataţi doar cu amlodipină 10 mg.

De asemenea, amlodipină/valsartan a fost studiat în cadrul unui studiu controlat activ la 130 pacienţi hipertensivi cu tensiune arterială diastolică medie în poziţia aşezat ≥ 110 mmHg şi < 120 mmHg. În cadrul acestui studiu (valoarea iniţială a tensiunii arteriale 171/113 mmHg), tratamentul cu amlodipină/valsartan cu doza de 5 mg/160 mg, ulterior crescută la 10 mg/160 mg a redus tensiunea arterială măsurată când pacientul este aşezat cu 36/29 mmHg, comparativ cu o reducere de 32/28 mmHg ca rezultat al unui tratament cu lisinopril/hidroclorotiazidă în doză de 10 mg/12,5 mg, ulterior crescută la 20 mg/12,5 mg.

În cadrul extensiilor pe termen lung a două studii, efectul amlodipină/valsartan s-a menţinut timp de peste un an. Întreruperea bruscă a tratamentului cu amlodipină/valsartan nu a fost asociată cu o creştere rapidă a tensiunii arteriale.

Vârsta, sexul, rasa sau indicele de masă corporală (≥ 30 kg/m2, < 30 kg/m2) nu au influenţat răspunsul la tratamentul cu amlodipină/valsartan.

Amlodipină/valsartan nu a fost studiat la nicio altă populaţie de pacienţi, cu excepţia pacienţilor cu hipertensiune arterială. Valsartanul a fost studiat la pacienţi post infarct miocardic şi cu insuficienţă cardiacă. Amlodipina a fost studiată la pacienţi cu angină pectorală stabilă cronică, cu angină pectorală vasospastică şi cu afecţiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

Amlodipină

Amlodipina din compoziția Amlodipină/Valsartan Mylan inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acţiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenţei vasculare periferice şi scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirinice cât şi cele non‑dihidropirinice. Funcţia contractilă a miocardului şi musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice la pacienţi cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism şi ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoţite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatice ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentraţiile plasmatice se corelează cu efectul, atât la pacienţii tineri cât şi la cei vârstnici.

La pacienţii hipertensivi cu funcţie renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenţei vasculare renale, creşterea vitezei de filtrare glomerulară şi a debitului plasmatic renal real, fără modificarea fracţiei de filtrare sau a proteinuriei.

Ca şi în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcţiei cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfăşurării de activităţi fizice (sau mers) la pacienţii cu funcţie ventriculară normală, trataţi cu amlodipină, au evidenţiat în general o creştere mică a indicelui cardiac fără o influenţă semnificativă asupra dP/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale şi oameni sănătoşi, chiar şi atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcţia sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale şi oameni sănătoşi. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată concomitent cu betablocante la pacienţi diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiogramei.

*Utilizarea la pacienţi cu hipertensiune arterială*

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv şi de reducere a concentraţiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5‑10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10‑40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie faţă de terapia cu diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5‑25 mg/zi în hipertensiunea arterială uşoară până la moderată.

Un total de 33 357 de pacienţi hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizaţi şi urmăriţi pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienţi prezentau cel puţin un factor de risc suplimentar privind afecţiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (> 6 luni înainte de înscriere) sau altă afecţiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentraţie plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol < 35 mg/dl sau < 0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul principal de evaluare finală a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă privind criteriul principal de evaluare finală între terapia pe bază de amlodipină şi terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90‑1,07) p = 0,65. Dintre criteriile secundare de evaluare finale, incidenţa insuficienţei cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-a administrat amlodipină, în comparaţie cu grupul căruia i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, IÎ 95% [1,25‑1,52] p < 0,001). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferenţă privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină şi terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 IÎ 95% [0,89‑1,02] p = 0,20.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific al receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acţionează selectiv asupra receptorilor de subtip AT1, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentraţiile plasmatice crescute de angiotensină II, ca urmare a blocării de către valsartan a receptorilor AT1, pot stimula receptorii de subtip AT2 care tind să contrabalanseze efectul receptorilor AT1. Valsartanul nu a demonstrat o activitate agonistă parţială la nivelul receptorilor AT1 şi are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT1 decât pentru receptorul AT2.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută şi sub denumirea de kininază II, care transformă angiotensina I în angiotensină II şi degradează bradikinina. Având în vedere că nu s-a constat existenţa unor efecte asupra ECA şi nici a potenţării bradikininei sau a substanţei P, este improbabilă asocierea antagoniştilor angiotensinei II cu tusea. În cadrul studiilor clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidenţa tusei neproductive a fost semnificativ mai scăzută (p < 0,05) la pacienţii trataţi cu valtarsan, decât la cei trataţi cu inhibitor ECA (2,6% comparativ cu respectiv 7,9%). În cadrul unui studiu clinic la pacienţii cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu inhibitori ECA, 19,5% dintre subiecţii studiului care au fost trataţi cu valsartan şi 19,0% dintre cei care fost trataţi cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei trataţi cu un inhibitor ECA (p < 0,05). Valsartanul nu se leagă de sau nu blochează alţi receptori hormonali sau alte canale de ioni cunoscute ca fiind importante pentru reglarea activităţii cardiovasculare.

Administrarea valsartanului la pacienţii cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale, fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienţilor declanşarea acţiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea orală a unei singure doze, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obţine în 4‑6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2‑4 săptămâni şi se menţine în timpul tratamentului de lungă durată. Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiune arterială de rebound sau cu alte evenimente clinice adverse.

Altele: Blocarea dublă a SRAA

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a BRA.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi BRA.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi BRA nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau BRA la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Liniaritate

Amlodipina şi valsartanul prezintă o farmacocinetică liniară.

Amlodipină/Valsartan

După administrarea orală de amlodipină/valsartan, concentraţiile plasmatice maxime ale valsartanului şi amlodipinei se ating după 3 şi respectiv 6‑8 ore. Viteza şi gradul de absorbţie al amlodipinei/valsartanului sunt echivalente cu biodisponibilitatea valsartanului şi amlodipinei când sunt administrate sub formă de comprimate individuale.

Amlodipină

*Absorbţie*

După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentraţia plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6‑12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% şi 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

*Distribuţie*

Volumul de distribuţie este de aproximativ 21 l/kg.Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

*Metabolizare*

Amlodipina este metabolizată în proporţie mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliţi inactivi.

*Eliminare*

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătăţire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7‑8 zile. Zece la sută din cantitatea de iniţială de amlodipină şi 60% din metaboliţii săi se excretă prin urină.

Valsartan

*Absorbţie*

După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentraţia plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2‑4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentraţia plasmatică maximă (Cmax) cu aproximativ 50%, deşi începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentraţiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoţită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

*Distribuţie*

Volumul de distribuţie al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporţie mare în ţesuturi. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (94‑97%), în principal de albumina plasmatică.

*Metabolizare*

Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliţi. În plasmă s-au identificat concentraţii scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

*Eliminare*

Valsartanul prezintă o cinetică de descompunere multiexponenţială (t½α < 1 oră şi t½ß aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin materiile fecale (aproximativ 83% din doză) şi urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearence-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătăţire plasmatică al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

*Copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani)*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii şi adolescenţi.

*Pacienţi vârstnici (vârsta de 65 ani şi peste)*

Timpul de atingere al concentraţiei plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienţii tineri şi pentru cei vârstnici. La pacienţii vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând creşterea valorii ariei de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) şi a timpului de înjumătăţire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici, comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudenţă în momentul creşterii dozei.

*Insuficienţă renală*

Farmacocinetica amlodipinei nu este influenţată în mod semnificativ de insuficienţa renală. După cum se aşteaptă în cazul unei substanțe al cărei clearance renal reprezintă doar 30% din clearance‑ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelaţie între funcţia renală şi expunerea sistemică la valsartan.

*Insuficienţă hepatică*

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienţi cu insuficienţă hepatică sunt foarte limitate. Pacienţii cu insuficienţă hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creştere a ASC de aproximativ 40‑60%. În medie, la pacienţii cu o boală cronică hepatică uşoară până la moderată expunerea (evaluată în funcţie de valorile ASC) la valsartan este dublă faţă de cea observată la voluntarii sănătoşi (care au caracteristici similare în ceea ce priveşte vârsta, sexul şi greutatea). Trebuie să se manifeste prudenţă în privinţa pacienţilor cu boală hepatică (vezi pct. 4.2).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Amlodipină/Valsartan

Reacţiile adverse observate în cadrul studiilor la animale, cu o posibilă relevanţă din punct de vedere clinic, sunt următoarele:

S-au observat simptome histopatologice de inflamare a stomacului glandular la şobolanii masculi expuşi la doze de aproximativ 1,9 (valsartan) şi 2,6 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice recomandate de valsartan 160 mg şi amlodipină 10 mg. În cazul unor expuneri mai mari au apărut ulceraţii şi eroziuni ale mucoasei de la nivelul stomacului, atât la femele cât şi la masculi. S-au observat modificări similare şi la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la doze de 8,5‑11,0 ori mai mari decât doza clinică recomandată de valsartan 160 mg).

S-a constatat o creştere a incidenţei şi o agravare a bazofiliei//hialinizării tubulare renale, a dilatării şi desprinderii, precum şi a inflamației limfocitare interstiţiale şi a hipertrofiei arteriolare mediale, la expuneri la doze de 8‑13 (valsartan) şi 7‑8 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice recomandate de valsartan 160 mg şi amlodipină 10 mg. S-au observat modificări similare şi la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la doze de 8,5‑11,0 ori mai mari decât doza clinică recomandată de valsartan 160 mg).

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală efectuat la şobolan, s-a observat creşterea incidenţei dilatării ureterale, a malformaţiilor sternului şi ale falangelor de la membrele anterioare neosificate în cazul expunerii la doze de aproximativ 12 (valsartan) şi 10 (amlodipine) ori mai mari decât dozele clinice recomandate de valsartan 160 mg şi amlodipină 10 mg. De asemenea, s-a observat dilatare ureterală şi la grupul tratat doar cu valsartan în monoterapie (expunere la o doză de 12 ori mai mare decât doza clinică recomandată de valsartan 160 mg). În cadrul acestui studiu s-au observat doar simptome minore de toxicitate maternă (reducere moderată a greutăţii corporale). Doza fără efect toxic observabil asupra dezvoltării a fost stabilită ca doza care a dus la o expunere de 3 (valsartan) şi 4 (amlodipină) ori mai mare decât expunerea clinică (pe baza ASC).

Pentru compuşii individuali nu s-au identificat dovezi de mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Amlodipină

*Toxicitate asupra funcţiei de reproducere*

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani şi şoareci au arătat întârziere a parturției, prelungire a duratei travaliului şi scădere a ratei de supravieţuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

*Afectare a fertilităţii*

La şobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor şi 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg şi zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m2) nu a fost observată afectarea fertilităţii. Într-un alt studiu efectuat la şobolani, în cadrul căruia masculii de şobolan au fost trataţi cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentraţii plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant şi testosteronului şi, de asemenea, scăderi ale densităţii spermei şi ale numărului de spermatii mature şi celule Sertoli.

*Carcinogenitate, mutagenitate*

La şobolanii şi şoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg şi zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la şoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la şobolani o doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m2) a fost apropriată de doza maximă tolerată pentru şoareci, dar nu şi pentru şobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidenţiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

\*Raportat la pacienţi cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

La şobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg şi zi) în timpul ultimelor zile de gestaţie şi lactaţiei au determinat o rată mai mică de supravieţuire, o creştere mai mică în greutate şi o întârziere în dezvoltare (detaşare a pavilionului urechii externe şi deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la şobolan (600 mg/kg şi zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m2 (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranţă, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 şi 600 mg/kg) a provocat la şobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) şi dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creştere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală şi bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la şobolan (între 200 şi 600 mg/kg şi zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m2 (calculul ia în considerare o administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuţele marmoset, în cazul administrării de doze comparabile, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie, inclusiv creştere a uremiei şi a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecinţa acţiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuţele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanţă.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

*Nucleu*

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

*Film*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 8000

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Vanilină

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

*Nucleu*

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Oxid galben de fer

*Film*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 8000

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Vanilină

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

*Nucleu*

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

*Film*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 8000

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roşu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Vanilină

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

*Flacoane:* A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere din PVC/PCTFE.

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 56, 98 comprimate filmate şi 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu capac alb opac din polipropilenă cu sigiliu din aluminiu sudat prin inducție.

Mărimi de ambalaj: 28, 56 sau 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 22 martie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 14 ianuarie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,

Komárom - 2900

Ungaria

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

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

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

# B. CONDIŢIILE SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE PENTRU FLACON ŞI BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

amlodipină/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

Blister:

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

14x1 comprimate filmate (unidoză)

28x1 comprimate filmate (unidoză)

30x1 comprimate filmate (unidoză)

56x1 comprimate filmate (unidoză)

90x1 comprimate filmate (unidoză)

98x1 comprimate filmate (unidoză)

Flacon:

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

*Pentru flacoane:* A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii:\_\_\_\_\_\_\_

Data eliminării:\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

amlodipină/valsartan mylan 5 mg/80 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate

amlodipină/valsartan

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

amlodipină/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii:\_\_\_\_\_\_\_

Data eliminării:\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE PENTRU FLACON ŞI BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

amlodipină/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

Blister:

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

14x1 comprimate filmate (unidoză)

28x1 comprimate filmate (unidoză)

30x1 comprimate filmate (unidoză)

56x1 comprimate filmate (unidoză)

90x1 comprimate filmate (unidoză)

98x1 comprimate filmate (unidoză)

Flacon:

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

*Pentru flacoane:* A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii:\_\_\_\_\_\_\_

Data eliminării:\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

amlodipină/valsartan mylan 5 mg/160 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate

amlodipină/valsartan

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

amlodipină/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii:\_\_\_\_\_\_\_

Data eliminării:\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE PENTRU FLACON ŞI BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

amlodipină/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) şi 160 mg de valsartan.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

Blister:

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

14x1 comprimate filmate (unidoză)

28x1 comprimate filmate (unidoză)

30x1 comprimate filmate (unidoză)

56x1 comprimat filmat (unitate dozată)

90x1 comprimate filmate (unidoză)

98x1 comprimat filmat (unitate dozată)

Flacon:

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

*Pentru flacoane:* A se utiliza în decursde 100 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii:\_\_\_\_\_\_\_

Data eliminării:\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

amlodipină/valsartan mylan 10 mg/160 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate

amlodipină/valsartan

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

amlodipină/valsartan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

Data deschiderii:\_\_\_\_\_\_\_

Data eliminării:\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate**

**Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate**

**Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate**

amlodipină/valsartan

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse care nu sunt menţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Amlodipină/Valsartan Mylan şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Amlodipină/Valsartan Mylan

3. Cum să luaţi Amlodipină/Valsartan Mylan

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Amlodipină/Valsartan Mylan

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Amlodipină/Valsartan Mylan şi pentru ce se utilizează**

Amlodipină/Valsartan Mylan comprimate conţine două substanţe active numite amlodipină şi valsartan. Ambele substanţe ajută la controlul tensiunii arteriale mari.

* Amlodipina aparţine unui grup de substanţe numite „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereţii vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
* Valsartanul aparţine unui grup de substanţe numite „antagonişti ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp şi determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creşterea tensiunii arteriale. Valsartanul acţionează prin blocarea efectului angiotensinei II.

Acest lucru înseamnă că ambele substanţe ajută la împiedicarea îngustării vaselor de sânge. Ca rezultat, vasele de sânge se relaxează şi tensiunea arterială scade.

Amlodipină/Valsartan Mylan este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale mari la adulţii a căror tensiune arterială nu este controlată suficient, în mod individual, nici cu amlodipină nici cu valsartan.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi** **Amlodipină/Valsartan Mylan**

**Nu luaţi** **Amlodipină/Valsartan Mylan**

* dacă sunteţi alergic la amlodipină sau la oricare alt blocant al canalelor de calciu. Acest lucru poate implica mâncărimi, înroşire a pielii sau dificultate la respiraţie.
* dacă sunteţi alergic la valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă dumneavoastră credeţi că este posibil să fiţi alergic, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Amlodipină/Valsartan Mylan.
* dacă aveţi boli de ficat severe sau probleme cu bila, cum sunt ciroza biliară sau colestaza.
* dacă sunteţi gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Amlodipină/Valsartan Mylan şi în primele luni de sarcină, vezi pct. Sarcina).
* dacă aveţi tensiune arterială mică severă (hipotensiune arterială).
* dacă prezentaţi îngustare a valvei aortice (stenoză aortică) sau aveţi şoc cardiogen (o afecţiune în care inima nu poate furniza suficient sânge în organism).
* dacă aveţi insuficienţă cardiacă după un infarct miocardic.
* dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

**Dacă oricare dintre situațiile prezentate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luaţi** **Amlodipină/Valsartan Mylan şi discutaţi cu medicul dumneavoastră.**

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Amlodipină/Valsartan Mylan, adresaţi-vămedicului dumneavoastră:

* dacă aţi avut afecțiuni digestive (vărsături sau diaree).
* dacă aveţi boli de ficat sau de rinichi.
* dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau dacă vi s-a spus că aveţi arterele renale îngustate.
* dacă aveţi o afecţiune care influenţează glandele renale denumită „hiperaldosteronism primar”.
* dacă aveţi insuficienţă cardiacă sau aţi avut un infarct miocardic. Urmaţi cu atenţie instrucţiunile medicului dumneavoastră la administrarea primei doze. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să vă verifice funcţia rinichilor.
* dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecţiune numită „stenoză aortică sau stenoză mitrală” sau muşchiul inimii s-a îngroşat anormal (afecţiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
* dacă aţi prezentat umflare, mai ales a feţei şi gâtului, în timpul administrării altor medicamente (inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Dacă prezentaţi aceste simptome, opriţi administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan şi contactaţi imediat medicul. Nu trebuie să mai luaţi niciodată Amlodipină/Valsartan Mylan.
* dacă aveți probleme cu rinichii în care aportul de sânge la rinichi este redus (stenoza arterei renale)
* dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce ați luat Amlodipină/Valsartan Mylan. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea de Amlodipină/Valsartan Mylan din proprie inițiativă
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al enzimei de conversie a agiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

**Dacă vă aflaţi în oricare dintre aceste situaţii, informaţi-vă medicul înainte de a lua Amlodipină/Valsartan Mylan.**

**Copii şi adolescenţi**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

**Amlodipină/Valsartan Mylan împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza şi/sau să ia alte măsuri de precauţie. Este posibil ca în unele cazuri să fiţi nevoit să întrerupeţi administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este valabil mai ales pentru medicamentele enumerate mai jos:

* inhibitori ai ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu utilizaţi Amlodipină/Valsartan Mylan” şi „Atenţionări şi precauţii”);
* diuretice (un tip de medicamente numite şi „medicamente pentru eliminarea apei” care cresc cantitatea de urină pe care o produce corpul dumneavoastră);
* litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
* diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu şi alte substanţe care pot determina creşterea concentraţiei potasiului;
* anumite tipuri de analgezice numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitori COX-2). De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate verifica funcţia rinichilor;
* medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
* sunătoare;
* nitroglicerină şi alţi nitraţi sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
* medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
* medicamente utilizate pentru tratamentul infecţiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
* medicamente utilizate pentru tratarea infecţiilor bacteriene (cum sunt rifampicina, eritromicina, claritromicina, talitromicina);
* verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecţiuni ale inimii);
* simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul valorilor mari de colesterol);
* dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
* tacrolimus (utilizat pentru a controla răspunsul imun al organismului dumneavoastră, permițând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat);
* medicamente utilizate pentru protecţia împotriva rejetului hepatic (ciclosporină).

**Amlodipină/Valsartan Mylan împreună cu alimente şi băuturi**

Grapefruitul şi sucul de grapefruit nu trebuie consumate de persoanele care iau Amlodipină/Valsartan Mylan, deoarece grapefruitul şi sucul de grapefruit pot determina o creştere a concentrației din sânge a substanţei active amlodipină, ceea ce poate cauza o creştere imprevizibilă a efectului Amlodipină/Valsartan Mylan de reducere a tensiunii arteriale.

**Sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Trebuie să-i spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetaţi administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să utilizaţi un alt medicament în loc de Amlodipină/Valsartan Mylan. Amlodipină/Valsartan Mylan nu este recomandat la începutul sarcinii (primele 3 luni) şi nu trebuie administrat după 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informaţi-vă medicul dacă alăptaţi sau dacă sunteţi pe punctul de a începe să alăptaţi.

A fost demonstrat că amlodipina se excretă în laptele matern în cantități mici. Amlodipină/Valsartan Mylan nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Acest medicament vă poate produce ameţeală. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de concentrare. Astfel, dacă nu sunteţi sigur cum vă va afecta acest medicament, nu conduceţi vehicule, nu folosiţi utilaje şi nu desfăşuraţi alte activităţi care necesită să vă concentraţi.

**3. Cum să luaţi** **Amlodipină/Valsartan Mylan**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Acest lucru vă va ajuta să obţineţi cele mai bune rezultate şi să scădeţi riscul apariţiei reacţiilor adverse.

Doza obişnuită de Amlodipină/Valsartan Mylan este de un comprimat pe zi.

* Este de preferat să utilizaţi medicamentul la aceeaşi oră în fiecare zi.
* Înghiţiţi comprimatele cu un pahar cu apă.
* Puteţi utiliza Amlodipină/Valsartan Mylan cu sau fără alimente. Nu luaţi Amlodipină/Valsartan Mylan împreună cu grapefruit sau suc de grapefruit.

În funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o concentraţie mai mare sau mai mică.

Nu depăşiţi doza prescrisă.

**Utilizarea Amlodipină/Valsartan Mylan la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)**

Medicul dumneavoastră trebuie să fie precaut când vă măreşte doza.

**Dacă luaţi mai mult Amlodipină/Valsartan Mylan decât trebuie**

Dacă aţi luat prea multe comprimate de Amlodipină/Valsartan Mylan contactaţi imediat un medic. Excesul de lichid se poate acumula în plămâni (edem pulmonar) provocând dificultăți de respirație care se pot dezvolta până la 24-48 de ore după administrare.

**Dacă uitaţi să luaţi Amlodipină/Valsartan Mylan**

Dacă uitaţi să luaţiacest medicament, luaţi-l imediat ce vă amintiţi. Apoi luaţi doza următoare la ora obişnuită. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, nu luaţi doza uitată. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

**Dacă încetaţi să luaţi Amlodipină/Valsartan Mylan**

Întreruperea tratamentului cu Amlodipină/Valsartan Mylan poate determina agravarea bolii dumneavoastră. Nu încetaţi administrarea acestui medicament dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Unele reacţii adverse pot fi grave şi necesită asistenţă medicală imediată:**

Câţiva pacienţi au prezentat aceste reacţii adverse grave. **Dacă apare vreuna dintre următoarele reacţii,** **informaţi-vă imediat medicul:**

**Rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000 pacienţi)

Reacţii alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupţii pe piele, mâncărime, umflare a feţei sau buzelor sau limbii, dificultăţi la respiraţie, tensiune arterială mică (senzaţie de leşin, stare de confuzie).

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000 pacienţi)

Angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree .

**Alte reacţii adverse posibile asociate administrării Amlodipină/Valsartan Mylan:**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienţi)

Gripă; obstrucţie nazală, dureri de gât şi disconfort la înghiţire; durere de cap; umflare a braţelor, mâinilor, membrelor inferioare, gleznelor sau picioarelor; oboseală; astenie (slăbiciune); înroşire şi senzaţie de căldură la nivelul feţei şi/sau gâtului; nivel scăzut al potasiului în sânge.

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienţi)

Ameţeală; greaţă şi dureri abdominale; uscăciune a gurii; somnolenţă, furnicături sau amorţeală la nivelul mâinilor sau picioarelor; vertij; bătăi rapide ale inimii, inclusiv palpitaţii; ameţeală în momentul ridicării în picioare; tuse; diaree; constipaţie; erupţii pe piele, înroşire a pielii; umflare a articulaţiilor, dureri de spate; dureri articulare; anorexie, nivel crescut al calciului în sânge; nivel crescut al lipidelor în sânge; nivel crescut al acidului uric în sânge; nivel scăzut al sodiului în sânge; tulburări de coordonare; afectare a vederii; durere în gât.

**Rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000 pacienţi)

Senzaţie de anxietate; ţiuit în urechi (tinitus); leşin; urinat în exces sau senzaţia mai frecventă a necesităţii de urinare; incapacitatea de a avea şi de a menţine o erecţie; senzaţie de greutate; tensiune arterială mică cu simptome cum sunt ameţeală, confuzie; transpiraţie abundentă; erupţii pe tot corpul; mâncărime; spasme musculare; tulburări ale vederii.

**Dacă oricare din aceste reacţii vă afectează grav, informaţi-vă medicul.**

**Reacţii adverse raportate la administrarea amlodipinei sau valsartanului în monoterapie şi care fie nu au fost observate la administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan, fie au fost observate la o frecvenţă mai mare decât la administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan:**

Amlodipină

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă, după ce aţi luat medicamentul, prezentaţi vreuna din reacţiile adverse severe, foarte rare, prezentate mai jos:**

* Respiraţie şuierătoare apărută brusc, durere în piept, scurtare a respiraţiei sau dificultate la respiraţie
* Umflare a pleoapelor, feţei sau buzelor
* Umflare a limbii şi gâtului, ce determină dificultate la respiraţie
* Reacţii severe la nivelul pielii, inclusiv erupţie intensă pe piele, urticarie, înroşire a pielii pe întreg corpul, mâncărimi intense, apariţie de vezicule, cojire şi umflare a pielii, inflamare a mucoaselor (sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică) sau alte reacţii alergice
* Infarct miocardic, bătai neregulate ale inimii
* Pancreas inflamat, ce poate cauza dureri abdominale şi de spate severe, însoţite de o stare generală de rău accentuată.

Au fost raportate următoarele reacţii adverse. Dacă vreuna dintre aceste reacţii adverse vă provoacă probleme sau dacă persistă mai mult de o săptămână, trebuie să vă adresaţi medicului dumneavoastră.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienţi)

Ameţeli; oboseală; somnolenţă; palpitaţii (conştientizare a bătăilor inimii); înroşire bruscă a feţei, umflare la nivelul gleznelor (edem); dureri la nivelul abdomenului, greaţă ( senzație de rău).

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienţi)

Tulburări ale dispoziţiei, teamă fără motiv, depresie, insomnie, tremurături, tulburări ale gustului, leşin, scădere a sensibilităţii la durere; tulburări ale vedererii, vedere afectată, ţiuituri în urechi; tensiune arterială mică; strănut/nas care curge, ca urmare a inflamaţiei mucoasei de la nivelul nasului (rinită); indigestie, vărsături (stare de rău); cădere a părului; transpiraţii excesive; mâncărime la nivelul pielii; erupţie trecătoare pe piele; modificări de culoare la nivelul pielii; tulburări la urinare; nevoie crescută de urinare în timpul nopţii; creştere a frecvenţei urinărilor; incapacitate de a obţine o erecţie; disconfort la nivelul sânilor sau creştere a sânilor la bărbaţi; durere, stare generală de rău; stare de slăbiciune; dureri ale muşchilor, crampe musculare; spasme musculare; dureri de spate; dureri articulare; creştere sau scădere în greutate; schimbări ale tranzitului intestinal obişnuit; diaree; gură uscată; dureri în piept.

**Rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1 000 pacienţi)

Confuzie.

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10 000 pacienţi)

Scădere a numărului de globule albe, scădere a numărului de plachete sanguine, ce poate determina apariţia neobişnuită de vânătăi sau sângerare cu uşurinţă (distrugere a globulelor roşii); creştere a concentraţiei de zahăr în sânge (hiperglicemie); umflare a gingiilor, balonare la nivel abdominal (gastrită); funcţie anormală a ficatului, inflamaţie a ficatului (hepatită), colorare în galben a pielii (icter), creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice care apare la unele teste medicale; tonus muscular crescut; inflamare a vaselor de sânge, adeseori însoţită de erupţie trecătoare pe piele, sensibilitate la lumină; afecţiuni în cadrul cărora apare o asociere de manifestări cum sunt rigiditate, tremurături şi/sau tulburări ale mişcărilor, afectare a nervilor; tuse.

Valsartan

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienţi)

Vertij, oboseală

**Cu frecvenţă necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Scădere a numărului de globule roşii şi globule albe, scădere a numărului de trombocite, febră, dureri în gât sau ulceraţii la nivelul gurii din cauza infecţiilor; sângerare sau apariţie spontană a vânătăilor; nivel crescut al potasiului în sânge; nivel crescut al creatininei în sânge, rezultate anormale ale analizelor hepatice; diminuare a funcţiilor rinichiului şi diminuare severă a funcţiilor rinichiului; umflare în special a feţei şi gâtului; dureri musculare; erupţii pe piele, pete roşii-violacee; febră; mâncărime; reacţie alergică; vezicule la nivelul pielii (semne ale unei afecţiuni numite dermatită buloasă).

Dacă prezentaţi oricare dintre acestea, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Amlodipină/Valsartan Mylan**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

*Pentru flacoane:* A se utiliza în decurs de 100 de zile după prima deschidere.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Amlodipină/Valsartan Mylan**

Substanţele active din Amlodipină/Valsartan Mylan sunt amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan.

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conţine 5 mg de amlodipină şi 80 mg de valsartan.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, macrogol 8000, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172); vanilină.

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conţine 5 mg de amlodipină şi 160 mg de valsartan.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, stearat de magneziu. dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, macrogol 8000, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172); vanilină.

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conţine 10 mg de amlodipină şi 160 mg de valsartan.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, stearat de magneziu. dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, macrogol 8000, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roşu de fer (E172), oxid negru de fer (E172); vanilină.

**Cum arată Amlodipină/Valsartan Mylan şi conţinutul ambalajului**

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate , rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis inscripţionate cu „AV1” pe o faţă şi cu „M” pe cealaltă faţă.

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu „AV2” pe o faţă şi cu „M” pe cealaltă faţă.

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate (comprimate sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare maro deschis, marcate cu „AV3” pe o faţă şi cu „M” pe cealaltă faţă.

Amlodipină/Valsartan Mylan este disponibil în blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 90 sau 98 de comprimate. Toate mărimile de ambalaj sunt disponibile sub formă de blistere perforate pentru doze unitare; mărimile de ambalaj cu 14, 28,56 şi 98 de tablete sunt disponibile și sub formă de blistere standard.

Amlodipină/Valsartan Mylan este disponibil, de asemenea, în flacoane conţinând 28, 56 sau 98 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în ţara dumneavoastră.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**Fabricantul**

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,

Komárom - 2900

Ungaria

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe

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

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел.: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft.  Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tlf.: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0) 20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OU  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: + 30 2100 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: + 33 4 37 25 75 00 | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 1 8711600 | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 236 31 80 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 02 612 46921 | **Suomi/Finland**  Viatris Oy  Puh/Tel: + 358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals Ltd  Τηλ: +357 22863100 | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.