

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. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, 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 față și cu „M” pe cealaltă față.

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 față și cu „M” pe cealaltă față.

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 față și cu „M” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

4.2 Doze și 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 pacienților 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 pacienți 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 pacienți 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 (și anume amlodipină și valsartan), înainte de alegerea combinației cu doză fixă. Poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația cu doză fixă când se consideră adecvat din punct de vedere clinic.

Pentru comoditate, pacienții cărora li se administrează valsartan și amlodipină sub formă de comprimate/capsule separate pot fi trecuți la tratamentul cu Amlodipină/Valsartan Mylan având componentele în aceleași doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu există date clinice disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

Insuficiență hepatică

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

Se recomandă prudență la administrarea de amlodipină/valsartan pacienților cu insuficiență hepatică sau cu tulburări biliare obstructive (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Când pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau amlodipină/valsartan, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

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

Copii și adolescenți

Siguranța și 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 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivați ai dihidropiridinei, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază.
- Administrarea concomitentă de Amlodipină/Valsartan Mylan cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/minut și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică severă).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Sarcină

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

Pacienți cu depleție sodică și/sau lichidiană

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 0,4% dintre pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații, care au fost tratați cu amlodipină/valsartan în cadrul studiilor placebo controlate. În cazul pacienților cu sistemul renină-angiotensină activat (cum sunt pacienții cu depleție lichidiană și/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 menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu o soluție de clorură de sodiu. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (heparina, etc.) trebuie realizată cu prudență și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor potasiului.

Stenoza arterei renale

Amlodipină/valsartan trebuie utilizat cu prudență în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, deoarece ureea și creatinina plasmatică pot crește la acești pacienți.

Transplant renal

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

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Se recomandă prudență la administrarea de amlodipină/valsartan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu tulburări biliare obstructive.

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină/valsartan la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG > 30 ml/minut/1,73 m²). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați 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 și glotei, care a determinat obstrucție a căilor respiratorii și/sau umflare a feței, buzelor, faringelui și/sau limbii la pacienții tratați cu valsartan. Unii dintre acești pacienți 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 pacienții care prezintă angioedem și 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.

Insuficiență cardiacă/ post infarct miocardic

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii ECA și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau post infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, efectuat la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de

raportări de edem pulmonar, în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

Stenoză valvulară aortică și mitrală

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții 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 crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și BRA nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Amlodipină/valsartan nu a fost studiat la nici o altă populație de pacienți, cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni frecvente ale acestei combinații

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente

Alte medicamente antihipertensive

Medicamentele antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu alfablocante, diuretice) și alte medicamente care pot determina reacții adverse hipotensive (de exemplu antidepresive triciclice, alfablocante utilizate în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată) pot crește efectul antihipertensiv al combinației.

Interacțiuni 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 pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina,

verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și 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 creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asocieră cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei tratați 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 informații

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Interacțiuni legate de valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente. Dacă se administrează concomitent și un diurectic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească la administrarea de amlodipină/valsartan.

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului

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

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

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

Când antagoniștii angiotensinei II se administrează concomitent cu AINS poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Suplimentar, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și creșterea concentrației plasmatică a potasiului. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.

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

Rezultatele unui studiu *in vitro* pe țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.

Blocarea dublă a SRAA cu ARA, inhibitori ECA sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte substanțe

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și 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 și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 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; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară 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 excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

La om, se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârziere a

osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență 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 funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 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 informații disponibile privind utilizarea amlodipină/valsartan în timpul alăptării. Prin urmare, amlodipină/valsartan nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative, cu profiluri de siguranță 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 funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculule presupun administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care utilizează amlodipină/valsartan și conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețelă sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării de amlodipină/valsartan a fost evaluată în cadrul a cinci studii clinice controlate incluzând 5 175 pacienți, dintre care la 2 613 s-a administrat valsartan în combinație cu amlodipină. Au fost identificate următoarele reacții 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 și bufeuri.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost ordonate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Amlodipină/ Valsartan	Amlodipină	Valsartan
Infecții și infestări	Rinofaringită	Frecvente	--	--
	Gripă	Frecvente	--	--
Tulburări hematologice și limfatice	Scădere a valorilor hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Leucopenie	--	Foarte rare	--
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări psihice	Depresie	--	Mai puțin frecvente	--
	Anxietate	Rare	--	--
	Insomnie/tulburări de somn	--	Mai puțin frecvente	--
	Schimbări de dispoziție	--	Mai puțin frecvente	--
	Confuzie	--	Rare	--

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Amlodipină/ Valsartan	Amlodipină	Valsartan
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de coordonare	Mai puțin frecvente	--	--
	Amețeală	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Amețeală posturală	Mai puțin frecvente	--	--
	Disgeuzie	--	Mai puțin frecvente	--
	Tulburare extrapiramidală	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--
	Hipertonie	--	Foarte rare	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Neuropatie periferică, neuropatie	--	Foarte rare	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	--	Mai puțin frecvente	--
	Tremor	--	Mai puțin frecvente	--
	Hipoestezie	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări oculare	Tulburare de vedere	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
Tulburări acustice și vestibulare	Tinnitus	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	Rare	--	--
	Tahicardie	Mai puțin frecvente	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	--	Frecvente	--
	Hipotensiune arterială	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Amlodipină/ Valsartan	Amlodipină	Valsartan
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Dispnee	--	Mai puțin frecvente	--
	Durere faringolaringiană	Mai puțin frecvente	--	--
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificare a tranzitului intestinal	--	Mai puțin frecvente	--
	Constipație	Mai puțin frecvente	--	--
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Dispepsie	--	Mai puțin frecvente	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--
	Angioedem intestinal	--	--	Foarte rare
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--
	Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Pancreatită	--	Foarte rare	--
	Vărsături	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creștere a bilirubinemiei	--	Foarte rare*	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită	--	Foarte rare	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Amlodipină/ Valsartan	Amlodipină	Valsartan
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită buloasă	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Eritem	Mai puțin frecvente	--	--
	Eritem polimorf	--	Foarte rare	--
	Exantem	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Hiperhidroză	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Reacție de fotosensibilitate	--	Mai puțin frecvente	--
	Prurit	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Modificări ale culorii pielii	--	Mai puțin frecvente	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--
	Dermatită exfoliativă	--	Foarte rare	--
	Sindrom Stevens-Johnson	--	Foarte rare	--
	Necroliză epidermică toxică	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Edem Quincke	--	Foarte rare	--
Tulburări musculo-scheleti ce și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Tumefiere la nivelul articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--
	Spasme musculare	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Mialgie	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Tumefiere la nivelul gleznei	--	Frecvente	--
	Senzație de greutate	Rare	--	--

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Amlodipină/ Valsartan	Amlodipină	Valsartan
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creștere a valorilor creatininei plasmatice	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări de micțiune	--	Mai puțin frecvente	--
	Nicturie	--	Mai puțin frecvente	--
	Polachiurie	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Poliurie	Rare	--	--
	Insuficiență renală și afectare a funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Impotență	Rare	--	--
	Disfuncție erectilă	--	Mai puțin frecvente	--
	Ginecomastie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Disconfort, stare generală de rău	--	Mai puțin frecvente	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem facial	Frecvente	--	--
	Eritem facial tranzitoriu, bufeuri	Frecvente	--	--
	Durere toracică non-cardiacă	--	Mai puțin frecvente	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--
	Edem periferic	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--
	Edem cu godeu	Frecvente	--	--
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației plasmatice de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Creștere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--

* în principal corelate cu colestază

Informații suplimentare privind combinația

Edemul periferic, o reacție adversă cunoscută la amlodipină, a fost în general observat cu o incidență mai mică la pacienții cărora li s-a administrat combinația amlodipină/valsartan, decât la cei cărora li s-a administrat amlodipină în monoterapie. În studiile clinice dublu-orb, controlate, incidența edemului periferic în funcție de doză a fost după cum urmează:

% pacienților 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

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

Informații suplimentare privind componentele individuale

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

Amlodipină

<i>Frecvente</i>	Somnolență, amețeli, palpitații, dureri abdominale, greață, tumefiere la nivelul gleznelor.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Insomnie, tulburări ale dispoziției (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 micțiunii, creștere a frecvenței micțiunilor, impotență, ginecomastie, dureri toracice, stare generală de rău, creștere în greutate, scădere în greutate.
<i>Rare</i>	Confuzie.
<i>Foarte rare</i>	Leucopenie, trombocitopenie, reacții alergice, hiperglicemie, hipertonie, neuropatie periferică, infarct miocardic, tulburări de ritm cardiac (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială), vasculită, pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală, hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*, angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate.
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Necroliză epidermică toxică

* în principal corelate cu colestază

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Valsartan

<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Scădere a valorii hemoglobinei, scădere a valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie, creștere a valorii kaliemiei, creștere a valorilor parametrilor funcției hepatice, inclusiv creștere a valorii bilirubinei serice, insuficiență și disfuncție renală, creștere a valorii creatininei serice, angioedem, mialgie, vasculită, hipersensibilitate, inclusiv boala serului.
---------------------------------	---

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu amlodipină/valsartan. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și posibil prelungită, inclusiv șoc cu sfârșit 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 menține 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 sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu amlodipină/valsartan impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea pacientului în poziție culcat cu picioarele ridicate și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Este puțin probabil ca valsartanul și amlodipina să fie eliminate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA), combinații; blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA) și 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 pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de medicamente numite antagoniști ai calciului, iar valsartanul clasei de medicamente numite antagoniști ai angiotensinei II. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât oricare dintre componente în mod individual.

Amlodipină/Valsartan

Combinația de amlodipină și valsartan produce o scădere aditivă a tensiunii arteriale, în funcție de doză, în cadrul intervalului specific de doze terapeutice. Efectul antihipertensiv al unei singure doze de combinație s-a menținut timp de 24 ore.

Studii placebo-controlate

Peste 1 400 pacienți hipertensivi au fost tratați cu amlodipină/valsartan o dată pe zi în cadrul a două studii placebo controlate. Au fost recrutați adulți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată, fără complicații (tensiune arterială diastolică medie măsurată când pacientul este în poziție așezat ≥ 95 și < 110 mmHg). Au fost excluși pacienții cu risc cardiovascular crescut - insuficiență

cardiacă, diabet zaharat de tip 1 și de tip 2 slab controlat și cu antecedente de infarct miocardic sau accident cerebral în decursul unui an.

Studii controlate activ, la pacienți care nu au răspuns la monoterapie

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

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este în poziție așezat < 90 mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg, la 78% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg, comparativ cu 67% dintre subiecții care au fost tratați 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 pacienții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg.

De asemenea, amlodipină/valsartan a fost studiat în cadrul unui studiu controlat activ la 130 pacienți hipertensivi cu tensiune arterială diastolică medie în poziția așezat ≥ 110 mmHg și < 120 mmHg. În cadrul acestui studiu (valoarea inițială 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 așezat 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 menținut timp de peste un an. Întreruperea bruscă a tratamentului cu amlodipină/valsartan nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

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

Amlodipină/valsartan nu a fost studiat la nicio altă populație de pacienți, cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială. Valsartanul a fost studiat la pacienți post infarct miocardic și cu insuficiență cardiacă. Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală stabilă cronică, cu angină pectorală vasospastică și cu afecțiuni 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 acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirinică cât și cele non-dihidropirinică. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

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

Concentrațiile plasmatice se corelează cu efectul, atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale, creșterea vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real, fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o creștere mică a indicelui cardiac fără o influență 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 și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

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

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor 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 față de terapia cu diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33 357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (> 6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație 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 diferență semnificativă privind criteriul principal de evaluare finală între terapia pe bază de amlodipină și 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, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-a administrat amlodipină, în comparație cu grupul căruia i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p < 0,001$). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 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 acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT_1 , care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de angiotensină II, ca urmare a blocării de către valsartan a receptorilor AT_1 , pot stimula receptorii de subtip AT_2 care tind să contrabalanseze efectul receptorilor AT_1 . Valsartanul nu a demonstrat o activitate agonistă parțială la nivelul receptorilor AT_1 și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT_1 decât pentru receptorul AT_2 .

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub denumirea de kininază II, care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinină. Având în vedere că nu s-a constatat existența unor efecte asupra ECA și nici a potențării bradikininei sau a substanței P, este improbabilă asocierea antagoniștilor angiotensinei II cu tusea. În cadrul studiilor clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive a fost semnificativ mai scăzută ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu inhibitor ECA (2,6% comparativ cu respectiv 7,9%). În cadrul unui studiu clinic la pacienții cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu inhibitori ECA, 19,5% dintre subiecții studiului care au fost tratați cu valsartan și 19,0% dintre cei care au fost tratați cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$). Valsartanul nu se leagă de sau nu blochează alți receptori hormonală sau alte canale de ioni cunoscute ca fiind importante pentru reglarea activității cardiovasculare.

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

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea orală a unei singure doze, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține 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 și se menține 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) și 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 și a BRA.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și BRA nu trebuie administrați concomitent la pacienții 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 pacienți 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 pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și 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 și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției 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 Proprietăți farmacocinetice

Liniaritate

Amlodipina și valsartanul prezintă o farmacocinetică liniară.

Amlodipină/Valsartan

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

Amlodipină

Absorbție

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

Distribuție

Volumul de distribuție 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 proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Eliminare

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

Valsartan

Absorbție

După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația 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 concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deși începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile 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 însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. 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 metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații 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 multiexponențială ($t_{1/2\alpha} < 1$ oră și $t_{1/2\beta}$ aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin materiile fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-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 înjumătățire plasmatică al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând creșterea valorii ariei de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici, comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unei substanțe al cărei clearance renal reprezintă doar 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Trebuie să se manifeste prudență în privința pacienților cu boală hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan

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

S-au observat simptome histopatologice de inflamare a stomacului glandular la șobolanii masculi expuși la doze de aproximativ 1,9 (valsartan) și 2,6 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice recomandate de valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. În cazul unor expuneri mai mari au apărut ulceratii și eroziuni ale mucoasei de la nivelul stomacului, atât la femele cât și la masculi. S-au observat modificări similare și 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 creștere a incidenței și o agravare a bazofiliei/hialinizării tubulare renale, a dilatării și desprinderii, precum și a inflamației limfocitare interstițiale și a hipertrofiei arteriolare mediale, la expuneri la doze de 8-13 (valsartan) și 7-8 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice recomandate de valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. S-au observat modificări similare și 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 embrion-fetală efectuat la șobolan, s-a observat creșterea incidenței dilatării ureterale, a malformațiilor sternului și ale falangelor de la membrele anterioare neosificate în cazul expunerii la doze de aproximativ 12 (valsartan) și 10 (amlodipine) ori mai mari decât dozele clinice recomandate de valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. De asemenea, s-a observat

dilatare ureterală și 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 greutății corporale). Doza fără efect toxic observabil asupra dezvoltării a fost stabilită ca doza care a dus la o expunere de 3 (valsartan) și 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 funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a parturției, prelungire a duratei travaliului și scădere a ratei de supraviețuire 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 fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatică scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci 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 și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

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

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detașare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și 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 siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și 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 maimuțele 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 creștere a uremiei și a creatininemiei.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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 roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Vanilină

6.2 Incompatibilități

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 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PCTFE.

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 56, 98 comprimate filmate și 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 martie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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 menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU FLACON ȘI BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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 ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

amlodipină/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII 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 DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII 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(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat.

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU FLACON ȘI BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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 ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

amlodipină/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII 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 DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII 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(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat.

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU FLACON ȘI BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg comprimate filmate
amlodipină/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) și 160 mg de valsartan.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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 ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

amlodipină/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII 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 DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII 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(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat.

28 comprimate filmate

56 comprimate filmate

98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații 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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Amlodipină/Valsartan Mylan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Amlodipină/Valsartan Mylan
3. Cum să luați Amlodipină/Valsartan Mylan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Amlodipină/Valsartan Mylan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

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

Amlodipină/Valsartan Mylan comprimate conține două substanțe active numite amlodipină și valsartan. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale mari.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocante ale canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniști ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Amlodipină/Valsartan Mylan

Nu luați Amlodipină/Valsartan Mylan

- dacă sunteți alergic la amlodipină sau la oricare alt blocant al canalelor de calciu. Acest lucru poate implica mâncărimi, înroșire a pielii sau dificultate la respirație.
- dacă sunteți alergic la valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Amlodipină/Valsartan Mylan.
- dacă aveți boli de ficat severe sau probleme cu bila, cum sunt ciroza biliară sau colestaza.
- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Amlodipină/Valsartan Mylan și în primele luni de sarcină, vezi pct. Sarcina).
- dacă aveți tensiune arterială mică severă (hipotensiune arterială).

- dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică) sau aveți șoc cardiogen (o afecțiune în care inima nu poate furniza suficient sânge în organism).
- dacă aveți insuficiență cardiacă după un infarct miocardic.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă oricare dintre situațiile prezentate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați Amlodipină/Valsartan Mylan și discutați cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Amlodipină/Valsartan Mylan, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă ați avut afecțiuni digestive (vărsături sau diaree).
- dacă aveți boli de ficat sau de rinichi.
- dacă vi s-a efectuat un transplant de rinichi sau dacă vi s-a spus că aveți arterele renale îngustate.
- dacă aveți o afecțiune care influențează glandele renale denumită „hiperaldosteronism primar”.
- dacă aveți insuficiență cardiacă sau ați avut un infarct miocardic. Urmați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră la administrarea primei doze. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să vă verifice funcția rinichilor.
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau stenoză mitrală” sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă ați prezentat umflare, mai ales a feței și gâtului, în timpul administrării altor medicamente (inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Dacă prezentați aceste simptome, opriți administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan și contactați imediat medicul. Nu trebuie să mai luați 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 luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

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

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de a lua Amlodipină/Valsartan Mylan.

Copii și adolescenți

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

Amlodipină/Valsartan Mylan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este valabil mai ales pentru medicamentele enumerate mai jos:

- inhibitori ai ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu utilizați Amlodipină/Valsartan Mylan” și „Atenționări și precauții”);

- diuretice (un tip de medicamente numite și „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, substituenți de sare care conțin potasiu și alte substanțe care pot determina creșterea concentrației potasiului;
- anumite tipuri de analgezice numite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2 (inhibitori COX-2). De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate verifica funcția rinichilor;
- medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- sunătoare;
- nitroglicerină și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (cum sunt rifampicina, eritromicina, claritromicina, talitromicina);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni 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 protecția împotriva rejetului hepatic (ciclosporină).

Amlodipină/Valsartan Mylan împreună cu alimente și băuturi

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

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Amlodipină/Valsartan Mylan. Amlodipină/Valsartan Mylan nu este recomandat la începutul sarcinii (primele 3 luni) și 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

Informați-vă medicul dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați.

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament vă poate produce amețelă. Acest lucru vă poate afecta capacitatea de concentrare. Astfel, dacă nu sunteți sigur cum vă va afecta acest medicament, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu desfășurați alte activități care necesită să vă concentrați.

3. Cum să luați Amlodipină/Valsartan Mylan

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

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

- Este de preferat să utilizați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Amlodipină/Valsartan Mylan cu sau fără alimente. Nu luați Amlodipină/Valsartan Mylan împreună cu grapefruit sau suc de grapefruit.

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

Nu depășiți doza prescrisă.

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

Medicul dumneavoastră trebuie să fie precaut când vă mărește doza.

Dacă luați mai mult Amlodipină/Valsartan Mylan decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate de Amlodipină/Valsartan Mylan contactați 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 uitați să luați Amlodipină/Valsartan Mylan

Dacă uitați să luați acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, nu luați doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Amlodipină/Valsartan Mylan

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave. **Dacă apare vreuna dintre următoarele reacții, informați-vă imediat medicul:**

Rare (pot afecta până la 1 pacient din 1 000 pacienți)

Reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupții pe piele, mâncărime, umflare a feței sau buzelor sau limbii, dificultăți la respirație, tensiune arterială mică (senzație de leșin, stare de confuzie).

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

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

Alte reacții adverse posibile asociate administrării Amlodipină/Valsartan Mylan:

Frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți)

Gripă; obstrucție nazală, dureri de gât și disconfort la înghițire; durere de cap; umflare a brațelor, mâinilor, membrilor inferioare, gleznelor sau picioarelor; oboseală; astenie (slăbiciune); înroșire și senzație de căldură la nivelul feței și/sau gâtului; nivel scăzut al potasiului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți)

Amețeală; greață și dureri abdominale; uscăciune a gurii; somnolență, furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor; vertij; bătaii rapide ale inimii, inclusiv palpitații; amețeală în momentul ridicării în picioare; tuse; diaree; constipație; erupții pe piele, înroșire a pielii; umflare a articulațiilor, 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 pacienți)

Senzație de anxietate; țiuit în urechi (tinitus); leșin; urinat în exces sau senzația mai frecventă a necesității de urinare; incapacitatea de a avea și de a menține o erecție; senzație de greutate; tensiune arterială mică cu simptome cum sunt amețeală, confuzie; transpirație abundentă; erupții pe tot corpul; mâncărime; spasme musculare; tulburări ale vederii.

Dacă oricare din aceste reacții vă afectează grav, informați-vă medicul.

Reacții adverse raportate la administrarea amlodipinei sau valsartanului în monoterapie și care fie nu au fost observate la administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan, fie au fost observate la o frecvență mai mare decât la administrarea Amlodipină/Valsartan Mylan:

Amlodipină

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă, după ce ați luat medicamentul, prezentați vreuna din reacțiile adverse severe, foarte rare, prezentate mai jos:

- Respirație șuierătoare apărută brusc, durere în piept, scurtare a respirației sau dificultate la respirație
- Umflare a pleoapelor, feței sau buzelor
- Umflare a limbii și gâtului, ce determină dificultate la respirație
- Reacții severe la nivelul pielii, inclusiv erupție intensă pe piele, urticarie, înroșire a pielii pe întreg corpul, mâncărimi intense, apariție de vezicule, cojire și umflare a pielii, inflamare a mucoaselor (sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică) sau alte reacții alergice
- Infarct miocardic, bătai neregulate ale inimii
- Pancreas inflammat, ce poate cauza dureri abdominale și de spate severe, însoțite de o stare generală de rău accentuată.

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

Frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți)

Amețeli; oboseală; somnolență; palpitații (conștientizare a bătăilor inimii); înroșire bruscă a feței, umflare la nivelul gleznelor (edem); dureri la nivelul abdomenului, greață (senzație de rău).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți)

Tulburări ale dispoziției, teamă fără motiv, depresie, insomnie, tremurături, tulburări ale gustului, leșin, scădere a sensibilității la durere; tulburări ale vederii, vedere afectată, țiuiri în urechi; tensiune arterială mică; strănut/nas care curge, ca urmare a inflamației mucoasei de la nivelul nasului (rinită); indigestie, vărsături (stare de rău); cădere a părului; transpirații excesive; mâncărime la nivelul pielii; erupție trecătoare pe piele; modificări de culoare la nivelul pielii; tulburări la urinare; nevoie crescută de urinare în timpul nopții; creștere a frecvenței urinărilor; incapacitate de a obține o erecție; disconfort la nivelul sânilor sau creștere a sânilor la bărbați; durere, stare generală de rău; stare de

slăbiciune; dureri ale mușchilor, crampe musculare; spasme musculare; dureri de spate; dureri articulare; creștere sau scădere în greutate; schimbări ale tranzitului intestinal obișnuit; diaree; gură uscată; dureri în piept.

Rare (pot afecta până la 1 pacient din 1 000 pacienți)
Confuzie.

Foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10 000 pacienți)
Scădere a numărului de globule albe, scădere a numărului de plachete sanguine, ce poate determina apariția neobișnuită de vânătăi sau sângerare cu ușurință (distrugere a globulelor roșii); creștere a concentrației de zahăr în sânge (hiperglicemie); umflare a gingiilor, balonare la nivel abdominal (gastrită); funcție anormală a ficatului, inflamație a ficatului (hepatită), colorare în galben a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice care apare la unele teste medicale; tonus muscular crescut; inflamare a vaselor de sânge, adeseori însoțită de erupție trecătoare pe piele, sensibilitate la lumină; afecțiuni în cadrul cărora apare o asociere de manifestări cum sunt rigiditate, tremurături și/sau tulburări ale mișcărilor, afectare a nervilor; tuse.

Valsartan

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți)
Vertij, oboseală

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Scădere a numărului de globule roșii și globule albe, scădere a numărului de trombocite, febră, dureri în gât sau ulceratii la nivelul gurii din cauza infecțiilor; sângerare sau apariție spontană a vânătăilor; nivel crescut al potasiului în sânge; nivel crescut al creatininei în sânge, rezultate anormale ale analizelor hepatice; diminuare a funcțiilor rinichiului și diminuare severă a funcțiilor rinichiului; umflare în special a feței și gâtului; dureri musculare; erupții pe piele, pete roșii-violacee; febră; mâncărime; reacție alergică; vezicule la nivelul pielii (semne ale unei afecțiuni numite dermatită buloasă).

Dacă prezentați oricare dintre acestea, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Amlodipină/Valsartan Mylan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și 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 condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Amlodipină/Valsartan Mylan

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

Amlodipină/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține 5 mg de amlodipină și 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 conține 5 mg de amlodipină și 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 conține 10 mg de amlodipină și 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 roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172); vanilină.

Cum arată Amlodipină/Valsartan Mylan și conținutul 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 inscripționate cu „AV1” pe o față și cu „M” pe cealaltă față.

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 față și cu „M” pe cealaltă față.

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 față și cu „M” pe cealaltă față.

Amlodipină/Valsartan Mylan este disponibil în blistere care conțin 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 și 98 de tablete sunt disponibile și sub formă de blistere standard.

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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 informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OU
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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