

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXFORGE® 5 mg/80 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler :

Her bir film tablet, 5 mg amlodipin baza eşdeğer 6,94 mg amlodipin besilat ve 80 mg valsartan içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tabletler.

Kenarları eğimli, yuvarlak şekilde bir yüzünde "NVR", diğer yanında "NV" harfleri bulunan koyu sarı renkli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

- Esansiyel hipertansiyonun tedavisi
- Exforge, tekli antihipertansif ilaç ile kontrol altına alınamayan hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tek başına amlodipin (veya başka bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü) ya da tek başına valsartan (veya başka bir anjiyotensin II reseptör blokörü) monoterapisiyle yeterli düzeyde kan basıncı kontrolü sağlanamayan bir hasta, Exforge ile kombinasyon tedavisine geçebilir.

Önerilen doz günde 1 tablettir (5 mg amlodipin ve 80 mg valsartan ya da 5 mg amlodipin ve 160 mg valsartan ya da 10 mg amlodipin ve 160 mg valsartan). Klinik açıdan uygun olduğunda doğrudan monoterapiden sabit dozlu kombinasyona geçilebilir .

Uyum için ayrı tabletler halinde valsartan ve amlodipin alan hastalar aynı bileşen dozlarını içeren Exforge'a geçebilirler.

Exforge aç veya tokken alınabilir. Exforge'un bir miktar su ile alınması önerilir.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Hafiften ortaya değişen düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde potasyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde Exforge kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği ya da safra obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kolestazi olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır (bkz. bölüm 4.4). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde Exforge kullanılmamalıdır.

Pediyatrik Popülasyon

Güvenlilik ve etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle Exforge'un 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik Popülasyon

Yaşlı ya da genç hastalarda benzer dozlarda kullanıldıkları zaman kombinasyonun her iki bileşeni de eşit düzeyde iyi tolere edildiği için normal doz rejimleri önerilir. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda doz artırımını esnasında dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, dihidropiridin türevlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ya da kolestazda,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30 ml/dak/1.73 m²] ve diyaliz hastalarında,
- Gebelikte (bkz. bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar

Plasebo kontrollü çalışmalarda, komplikasyonsuz hipertansiyonu olan ve Exforge ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde aşırı hipotansiyon görülmüştür. Aktif bir renin-anjiyotensin sistemi olan (hacim ve/veya tuz yetersizliği olan ve yüksek dozlarda diüretikler alanlar gibi) ve anjiyotensin reseptör blokörleri alan hastalarda semptomatik hipotansiyon oluşabilir. Exforge uygulamadan önce bu durumun düzeltilmesi ya da tedavinin başında yakın tıbbi takip önerilir.

Exforge ile hipotansiyon gelişirse, hasta yatar pozisyona getirilmeli ve eğer gerekiyorsa i.v. olarak normal serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Kan basıncı stabil hale gelinceye kadar tedaviye devam edilebilir.

Hiperkalemi

Potasyum düzeylerini (heparin vb) artırabilen potasyum katkıları, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz destekleri ya da başka ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle ve potasyum düzeyinin sık takibiyle yapılmalıdır.

Renal arter stenozu

Tek ya da çift taraflı renal arter stenozu, tek bir böbrekte stenoz bulunan hastalarda Exforge kullanımıyla ilgili veri yoktur.

Tek ya da çift taraflı renal arter stenozu bulunan hipertansiyon hastalarında ADE inhibitörleri ile yürütülen çalışmalarda kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerinde artış bildirilmiştir. Tek taraflı renal arter stenozu bulunan 12 hastadaki 4 günlük bir valsartan klinik çalışmasında serum kreatininde veya kan üre azotunda anlamlı artışlar gözlemlenmemiştir. Tek ya da çift taraflı renal arter stenozu bulunan hastalarda uzun süreli valsartan kullanımı bulunmamaktadır ancak diğer ADE inhibitörleri ile görülene benzer bir etkisi olabileceği öngörülmelidir.

Böbrek transplantasyonu

Bugüne kadar, geçmişte böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda güvenli Exforge kullanımıyla ilgili deneyim yoktur.

Böbrek yetmezliği

Hafiften ortaya değişen düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR > 30 ml/dak/1.73 m²) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde potasyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği

Valsartan, daha çok değişmeden safra yoluyla elimine edilirken, amlodipin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olmaktadır. Exforge, karaciğer yetmezliği ya da safra obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır.

Kolestazi olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır.

Primer hiperaldosteronizm

Primer bir hastalıktan dolayı renin-anjiyotensin sistemleri etkilenmiş olan primer hiperaldosteronizmli hastalar bir anjiyotensin II antagonisti olan valsartan ile tedavi edilmemelidir.

Kalp yetmezliği

Duyarlı kişilerde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak böbrek fonksiyonlarında değişiklikler beklenebilir. Böbrek fonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine göre değişebilen ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleriyle tedavi, oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve (nadiren) akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Valsartan ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir.

İskemik olmayan etiyolojiye sahip NYHA (New York Kalp Birliği Sınıflaması) III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipin ile yapılan uzun-sürelili, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliğindeki kötüleşme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen amlodipin, pulmoner ödem bildirimlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati

Tüm diğer vazodilatatörlerle olduğu gibi, aort ya da mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati şikayeti bulunan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

Exforge ile, hipertansiyon dışı hasta popülasyonu üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Laboratuvar bulguları

Valsartan/amlodipin ile tedavi edilen çok az sayıda hipertansif hastada başlangıca kıyasla laboratuvar testlerinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. Plasebo grubuna (% 4.5) kıyasla amlodipin/valsartan (% 5.5) ve valsartan monoterapisi (% 5.5) gruplarında biraz daha yüksek kan üre nitrojeni saptanmıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

CYP3A4 inhibitörleri

Yaşlı hastalarla yapılan bir çalışma, diltiazemin muhtemelen CYP3A4 aracılığıyla amlodipin metabolizmasını inhibe ettiğini göstermiştir (plazma konsantrasyonu yaklaşık %50 yükselir ve amlodipinin etkisi artar). Daha güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) plazma amlodipin konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla miktarda artırma olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

CYP3A4 enzim indükleyicileri (antikonvülsan ajanlar [örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampisin, Hiperikum perforatum)

Birlikte uygulama amlodipinin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. İndükleyici ajanlarla birlikte tedavi sırasında ve bırakıldıktan sonra amlodipin dozunun ayarlanmasının mümkün olması klinik açıdan takibi belirler.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar

Diğer

Tek başına tedavide amlodipin, tiyazid diüretikleri, beta blokörler, ADE inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilaltı olarak alınan nitrogliserin, digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, anti-asit ilaçlar (alüminyum hidroksit jel, magnezyum hidroksit, simetikon), simetid, steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte güvenle kullanılmıştır.

Valsartan ile bağlantılı etkileşimler

Birlikte kullanımları önerilmeyenler

Lityum

ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Valsartan ve lityumun birlikte kullanımına dair deneyim olmasa da bu kombinasyon önerilmez. Eğer birlikte kullanımları gerekirse serum lityum düzeylerinin dikkatlice takip edilmesi önerilir (bkz bölüm 4.4).

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum katkıları, potasyum içeren tuz katkıları ve potasyum düzeylerini artırabilecek diğer maddeler

Eğer valsartan ile kombine olarak potasyum düzeylerini etkileyebilecek bir tıbbi ürünün reçetelenmesi gerekirse, potasyum düzeylerinin takip edilmesi önerilir.

Birlikte kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (3 gr/gün) dahil olmak üzere steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve selektif olmayan NSAİİ'ler

Anjiyotensin II antagonistleri NSAİİ'lerle birlikte uygulandığında antihipertansif etki zayıflayabilir. Ayrıca anjiyotensin II antagonistleriyle NSAİİ'lerin birlikte kullanılması böbrek fonksiyonunda kötüleşmeye ve serum potasyumunda yükselme riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle, tedavinin başında böbrek fonksiyonunun takip edilmesi ve hastanın uygun şekilde hidrate edilmesi önerilir.

Diğer

Valsartan tekbaşına tedavi olarak kullanıldığında şu ilaçlarla klinik anlama sahip ilaç etkileşimleri saptanmamıştır: simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

Kombinasyon kullanımla yaygın görülen ilaç etkileşimleri

Exforge ve diğer tıbbi ürünlerle ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar

Diğer antihipertansif ajanlar

Yaygın olarak kullanılan antihipertansif ajanlar (örn. alfa blokörler) ve hipotansif advers etkilere yol açabilen diğer tıbbi ürünler (örn. trisiklik antidepresanlar, benign prostat hiperplazisi tedavisi için kullanılan alfa blokörler) kombinasyonun antihipertansif etkisini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi:

Birinci trimester için **C**, ikinci ve üçüncü trimester için **D**'dir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik Dönemi

Amlodipin/valsartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Exforge gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

İkinci ve üçüncü trimesterlerde gebe kadınlara valsartan gibi anjiyotensin reseptör agonistlerinin uygulanmasının gelişmekte olan fetüste hasar ya da ölüme neden olduğu bildirilmiştir.

Gebe kadınlar kazayla valsartan aldıklarında spontan düşük, oligohidramnios ve yenidoğanda böbrek disfonksiyonu bildirilmiştir. Eğer tedavi sırasında gebelik saptanırsa Exforge en kısa zamanda bırakılmalıdır.

Laktasyon Dönemi

Valsartan ve/veya amlodipinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda valsartan, emziren sütüne geçmektedir. Bu nedenle, emziren kadınların Exforge kullanmamaları ya emzirmeyi bırakmaları ya da tedaviyi kesmeleri gerekmektedir.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler açısından çalışma yapılmamıştır. Araba sürerken ya da makina kullanırken bazen baş dönmesi ya da bitkinlik olabileceği dikkate alınmalıdır. Doktorların, hastaları bu yönde uyarmaları gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Exforge'un güvenliliği, 2.613'ü amlodipin ile kombine olarak valsartan alan toplam 5.175 hastanın katıldığı beş kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Çok seyrek ($< 1/10000$), izole bildirimler dahil.

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasıyla dizilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit, influenza

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, somnolans, postüral baş dönmesi, parestezi

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, çarpıntılar

Seyrek: Senkop

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Öksürük, faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem

Seyrek: Hiperhidroz, eksantem, pruritus

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem şişmesi, sırt ağrısı, artralji

Seyrek: Kas spazmı, ağırlık hissi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Pollakiüri, poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ödem, çukur ödem, yüz ödemi, periferik ödem, fatig, kızarma, asteni, sıcak basması

Kombinasyon ile ilgili ek bilgi

Amlodipinin bilinen bir etkisi olan periferik ödem, tek başına amlodipin alanlara kıyasla amlodipin/valsartan kombinasyonu alan hastalarda genellikle daha düşük bir sıklıkta gözlemlenmiştir. Çift-kör, kontrollü klinik çalışmalarda, doza göre periferik ödem sıklığı aşağıdaki şekilde olmuştur:

Periferik ödem yaşayan hastaların %'si		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (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	-	-	9.0	9.5

Tüm dozlara göre amlodipin/valsartan kombinasyonu ile ortalama periferik ödem sıklığı % 5.1 olmuştur.

Her bir bileşen hakkında ilave bilgi

Klinik çalışmalarda gözlenmemiş olsa da, her bir bileşen ile daha önce bildirilmiş olan advers reaksiyonlar Exforge ile ortaya çıkabilir.

Amlodipin

Klinik çalışmalarda amlodipin monoterapisiyle çalışma ilacıyla nedensel ilişkisinden bağımsız olarak bildirilmiş olan ilave advers deneyimler şu şekildedir:

En yaygın gözlemlenen advers olay kusma olmuştur.

Daha seyrek gözlemlenen advers olaylar; alopesi, değişen bağırsak alışkanlıkları, dispepsi, dispne, rinit, gastrit, gingiva hiperplazisi, jinekomasti, hiperglisemi, empotans, idrar yapma sıklığında artış, lökopeni, keyifsizlik, ruh halinde değişiklikler, miyalji, periferik nöropati, pankreatit, hepatit, trombositopeni, vaskülit, anjiyoödem ve eritema multiforme olmuştur.

Diğer advers olaylar olarak angina pectoris, kolestatik sarılık, AST ve ALT enzimlerinde artış, purpura, deri döküntüsü ve kaşıntı gelişebilir.

İskemik olmayan bir etiyojolojiye sahip NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipin ile uzun süreli, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE-2), plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliğinin kötüleşme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık

olmamasına rağmen amlodipin, pulmoner ödem bildirimlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Valsartan

Klinik çalışmalarda hipertansiyon endikasyonunda valsartan monoterapisiyle çalışma ilacıyla nedensel ilişkisinden bağımsız olarak bildirilmiş olan ilave advers deneyimler şu şekildedir:

Virale enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, rinit, nötropeni, uykusuzluk .

Diğer advers olaylar olarak, özellikle böbrek yetmezliği ya da diüretikler ile tedavi edilen hastalarda değişmiş böbrek fonksiyonu, anjiyoödem ve aşırı duyarlık (vaskülit, serum hastalığı) gelişebilir.

Kalp yetmezliği bulunan hastalarında, valsartan ile tedavi edilen hastaların % 3.9'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 0.9'unda kreatininde % 50'nin üzerinde artışlar gözlenmiştir. Miyokard infarktüsü sonrası hastalarında valsartan ile tedavi edilen hastaların % 4.2'sinde ve kaptopril ile tedavi edilen hastaların % 3.4'ünde serum kreatinin ikiye katlandığı gözlenmiştir.

Kalp yetmezliği bulunan hastalarında, valsartan ile tedavi edilen hastaların % 10'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 5.1'inde, serum potasyumunda % 20'den fazla artışlar gözlenmiştir.

Kalp yetmezliği bulunan hastalarında, valsartan ile tedavi edilen hastaların % 16.6'sında ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 6.3'ünde, BUN'da % 50'den fazla artışlar gözlenmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Exforge ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur. Valsartan ile majör doz aşımı semptom muhtemelen baş dönmesi ile birlikte olan belirgin hipotansiyondur. Amlodipin ile doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve refleks taşikardiye neden olabilir. Fatal sonuçla birlikte şoku da içeren belirgin ve potansiyel olarak uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir .

Tedavi:

Eğer alım yakın zamanlı ise kusmanın uyarılması ya da gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülere amlodipin alımından hemen sonra ya da iki saat içinde verilen aktif karbonun, amlodipin emilimini anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Aşırı Exforge dozuna bağlı klinik açıdan anlamlı hipotansiyon, kardiyak ve respiratuar fonksiyonun sıkı takibi, ekstremitelerin yükseltilmesi ve dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler desteği düşündürür. Kullanımı açısından bir kontrendikasyon yoksa bir vazokonstriktör vasküler tonus ve kan basıncının düzeltilmesine yardımcı olabilir.

Hem valsartanın, hem de amlodipinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması mümkün değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: anjiyotensin II antagonistleri (valsartan), dihidropiridin türevleriyle (amlodipin) kombinasyonlar

ATC Kodu: C09DB01

Exforge, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol için birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip iki antihipertansif bileşiği kombine etmektedir: amlodipin, kalsiyum antagonistleri sınıfı, valsartan ise anjiyotensin II (Ang II) antagonisti sınıfı ilaçlara dahildir. Bu maddelerin kombinasyonu, additif bir antihipertansif etki oluşturarak, her bir bileşenin tek başına sağladığından daha fazla kan basıncı düşüşü oluşturur.

Amlodipin

Exforge'un amlodipin bileşeni, kalsiyum iyonlarının membranlardan kalp ve damar düz kaslarına girişini inhibe eder. Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması damar düz kasında doğrudan gevşetici etki göstermesi ve buna bağlı olarak da periferik vasküler direncin düşmesi ve kan basıncının azalması şeklindedir. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin hem de dihidropiridin olmayan bağlanma alanlarına bağlandığını düşündürmektedir. Kalp kası ve damar düz kasının kasılma süreçleri, ekstrasellüler kalsiyum iyonlarının spesifik iyon kanalları aracılığıyla bu hücrelerin içine girmesine bağlıdır.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozlarda uygulandıktan sonra, amlodipin, ayakta ve yatar pozisyondaki kan basıncında azalmaya neden olan bir vazodilatasyon oluşturur. Kronik dozlamada, kan basıncındaki bu düşümlere kalp hızı ya da plazma katekolamin düzeylerinde anlamlı bir değişim eşlik etmez.

Plazma konsantrasyonları, hem genç hem de yaşlı hastalarda etkiyle ilişkilidir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hipertansif hastalarda, amlodipinin terapötik dozları renal vasküler dirençte bir azalma ve glomerüler filtrasyon hızında bir artış oluşturmuş, filtrasyon fraksiyonu ya da proteinüride bir değişiklik olmadan etkin renal plazma akışı sağlamıştır.

Amlodipin ile tedavi edilen ve normal ventrikül fonksiyonuna sahip hastalarda istirahat ve egzersiz (ya da hız denetimi) sırasındaki hemodinamik kardiyak fonksiyon ölçümleri diğer kalsiyum kanal blokerleriyle olduğu gibi, dP/dt ya da sol ventrikül diyastol sonu basıncı ya da hacmi üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadan, genellikle kardiyak indekste küçük bir artışa neden olmuştur. Hemodinamik çalışmalarda, amlodipin, insanlara beta blokerlerle birlikte verilse dahi, sağlıklı hayvan ve insanlarda terapötik doz aralığında verildiğinde, bir negatif inotropik etki oluşturmamıştır.

Amlodipin, sağlıklı hayvan ve insanlarda sinoatriyal nodal fonksiyonu ya da atriyoventriküler iletiyi değiştirmez. Amlodipinin, hipertansiyon ya da anginası olan hastalara beta blokerlerle kombine olarak verildiği klinik çalışmalarda elektrokardiyografik parametreler üzerinde advers etkiler ortaya çıkmamıştır.

Amlodipinin kronik stabil angina, vazospastik angina ve anjiyografik olarak belgelenmiş koroner arter hastalığı bulunanlarda yararlı etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Valsartan

Valsartan, oral olarak aktif, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Selektif olarak, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu AT₁ reseptör alttipi üzerinde etkili olur. Valsartan ile AT₁ reseptörü blokajının ardından artan plazma anjiyotensin II düzeyleri, AT₁ reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünen bloklanmamış AT₂ reseptörünü uyarabilir. Valsartan, AT₁ reseptöründe herhangi bir kısmi agonist aktivite oluşturmaz ve AT₂ reseptörüne kıyasla AT₁ reseptörü için daha güçlü bir affiniteye (yaklaşık 20.000 kat) sahiptir.

Valsartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren, bradikinini degrade eden ve aynı zamanda kininaz II olarak da bilinen ADE'yi inhibe etmez. ADE üzerinde etki olmadığı ve bradikininin ya da P maddesinde artış olmadığı için, anjiyotensin II antagonistlerinin öksürük ile ilişkili olma olasılığı yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, kuru öksürük sıklığı bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlere kıyasla valsartan ile tedavi edilen hastalarda anlamlı biçimde (p < 0.05) daha düşük olmuştur (sırasıyla % 7.9'a karşı % 2.6). ADE inhibitörü tedavisi sırasında kuru öksürük öyküsü olan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, valsartan alan çalışma deneklerinin %19.5'i ve bir tiyazid diüretigi alanların % 19'u öksürük yaşarken, bu oran bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlerde % 68.5 olmuştur (p < 0.05). Valsartan kardiyovasküler düzenleme açısından önemli olduğu bilinen başka hormon reseptörlerine ya da iyon kanallarına bağlanmaz ya da onları bloke etmez .

Hipertansiyonu olan hastalara valsartan verilmesi nabız hızını etkilemeden kan basıncında azalma sağlar.

Çoğu hastada, tek oral dozun uygulanmasından sonra, antihipertansif aktivite 2 saat içinde başlar ve kan basıncındaki pik azalmaya 4-6 saat içinde ulaşılır. Uygulamadan sonra antihipertansif etki 24 saat devam etmektedir. Tekrarlanan uygulamalar sırasında, herhangi bir dozla kan basıncındaki maksimum azalmaya genellikle 2-4 hafta içinde ulaşılmakta ve bu etki uzun vadeli tedavi sırasında devam etmektedir. Valsartanın ani kesilmesi rebound hipertansiyona ya da başka advers klinik olaylara neden olmamıştır.

Valsartanın, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA sınıf II-IV) hastane yatışlarını anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bir ADE inhibitörü ya da bir beta bloker almayan hastalarda yarar çok daha fazla olmuştur. Valsartanın ayrıca miyokard infarktüsü sonrasında sol ventrikül disfonksiyonu ya da sol ventrikül yetmezliği olan klinik açıdan stabil hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Amlodipin/Valsartan

İki plasebo kontrollü çalışmada, 1.400'ün üzerinde hipertansif hasta günde bir kez Exforge almıştır. Hafiften ortaya değişen düzeyde komplikasyonu olmayan esansiyel hipertansiyonlu erişkinler (oturma durumunda ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 95 ve < 110 mmHg) katılmıştır. Yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalar (kalp yetmezliği, tip I ve zayıf kontrol altında tip II diyabet ve bir yıl içinde miyokard infarktüsü ya da inme öyküsü) hariç tutulmuştur.

Amlodipin ve valsartan kombinasyonu terapötik doz aralığında kan basıncında dozla ilişkili additif azalma sağlamaktadır. Kombinasyonun tek bir dozunun antihipertansif etkisi 24 saat süreyle devam etmiştir.

EXFORGE (amlodipin besilat/valsartan), diyastolik kan basıncı ≥ 95 mmHg ve < 110 mmHg olan hipertansif hastaların katıldığı 2 plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. İlk çalışmada (başlangıç kan basıncı 153/99 mmHg), 5/80 mg, 5/160 mg ve 5/320 mg dozlarındaki Exforge kan basıncını 20-23/14-16 mmHg düşürürken plasebo ile bu düşüş 7/7 mmHg olmuştur. İkinci çalışmada (başlangıç kan basıncı 157/99 mmHg), 10/160 mg ve 10/320 mg dozlarındaki Exforge, kan basıncını 28/18-19 mmHg düşürürken plasebo ile bu düşüş 13/9 mmHg olmuştur.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, paralel gruplu bir çalışma, valsartan 160 mg ile uygun bir kontrol sağlanamayan hastalardan, amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg ile tedavi edilenlerin % 75'inde ve amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg ile tedavi edilenlerin ise % 62'sinde kan basıncının normale döndüğünü (çalışmanın sonunda oturur pozisyonda diyastolik KB < 90 mmHg), valsartan 160 mg'da kalan hastalarda bu oranın % 53 olduğunu göstermiştir. Sadece valsartan 160 mg'da kalan hastalarla karşılaştırıldığında, amlodipin 10 mg ve 5 mg eklenmesi, sistolik/diyastolik kan basıncında fazladan sırasıyla 6/4.8 mmHg ve 3.9/2.9 mmHg azalma sağlamıştır.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, paralel gruplu bir çalışma, amlodipin 10 mg ile uygun bir kontrol sağlanamayan hastalardan, amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg ile tedavi edilenlerin % 78'inde kan basıncının normale döndüğünü (çalışmanın sonunda oturur pozisyonda diyastolik KB < 90 mmHg), amlodipin 10 mg'da kalan hastalarda bu oranın % 67 olduğunu göstermiştir. Sadece amlodipin 10 mg'da kalan hastalarla karşılaştırıldığında, valsartan 160 mg eklenmesi, sistolik/diyastolik kan basıncında fazladan sırasıyla 2.9/2.1 mmHg azalma sağlamıştır.

Exforge, ayrıca diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ve < 120 mmHg olan 130 hipertansif hastanın katıldığı bir aktif kontrollü çalışmada çalışılmıştır. Bu çalışmada (başlangıç kan basıncı 171/113 mmHg) 5 mg/160 mg'lık bir Exforge doz rejiminin 10 mg/160 mg şeklinde artırılması, oturur durumda kan basıncını 36/29 mmHg azaltırken, 10 mg/12.5 mg'lık lisinopril/hidroklorotiazid doz rejiminin 20 mg/12.5 mg olarak artırılması 32/28 mmHg azalma sağlamıştır.

İki uzun süreli takip çalışmasında Exforge'un etkisi bir yıl süresince devam etmiştir. Exforge'un aniden kesilmesi kan basıncında hızlı bir artışa neden olmamıştır.

Amlodipin 5 mg ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, amlodipin/valsartan 5 mg/80 mg, daha az ödeme amlodipin 10 mg'a benzer kan basıncı kontrolü sağlayabilir. Amlodipin 5 mg ile yeterli kontrol sağlanan ancak kabul edilemez düzeyde ödeme gelişen hastalarda, amlodipin/valsartan 5 mg/80 mg daha az ödeme benzer kan basıncı kontrolü sağlayabilir.

Yaş, cinsiyet ve ırk Exforge'a yanıtı etkilememektedir.

Exforge, hipertansiyon dışında herhangi bir popülasyonda çalışılmamıştır. Valsartan miyokard infarktüsü sonrası hastalarında ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmıştır. Amlodipin, kronik stabil angina, vazospastik angina ve anjiyografik olarak belgelenmiş koroner arter hastalığında çalışılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

EXFORGE, oral olarak verildikten sonra, valsartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 3 ve 6-8 saat sonra ulaşılmaktadır. EXFORGE'un emilim hızı ve miktarı tek tabletler olarak verilen valsartan ve amlodipinin biyoyararlanımına eşdeğerdir.

Amlodipin

Emilim: Amlodipin, tek başına terapötik dozlarda oral olarak uygulandıktan 6-12 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Mutlak biyoyararlanımın % 64 ile % 80 arasında olduğu hesaplanmıştır. Amlodipinin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez.

Dağılım: Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. Amlodipin ile yapılan *in vitro* çalışmalar, hipertansif hastalarda, dolaşımdaki ilacın yaklaşık % 97.5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon: Amlodipin, karaciğerde yoğun olarak (yaklaşık %90) inaktif metabolitlere metabolize olur.

Eliminasyon: Amlodipinin plazmadan eliminasyonu bifaziktir ve terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 30-50 saattir. Sabit durum plazma konsantrasyonlarına 7-8 gün sürekli uygulamadan sonra ulaşılmaktadır. Orijinal amlodipinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin % 60'ı idrarla atılır.

Doğrusallık

Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergilerler.

Valsartan

Emilim: Valsartan tek başına terapötik dozlarda oral olarak uygulandıktan 2-4 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Ortalama mutlak biyoyararlanım % 23'dür. Valsartan, çoklu eksponansiyel eksilme kinetiği göstermektedir ($t_{1/2\alpha} < 1$ saat ve $t_{1/2\beta}$ yaklaşık 9 saat). Tok ve aç gruplardaki doz sonrası 8 saatlik plazma valsartan konsantrasyonları benzer olsa da, gıdalar, valsartan maruziyetini (EAA ile ölçüldüğü üzere) yaklaşık % 40 ve doruk plazma konsantrasyonunu (C_{max}) yaklaşık % 50 azaltmaktadır. Bununla birlikte, bu EAA azalmasına terapötik etkide klinik açıdan anlamlı bir azalma eşlik etmez ve bu nedenle valsartan aç ya da tok verilebilir.

Dağılım: İntravenöz uygulamanın ardından valsartanın sabit durumdaki dağılım hacmi yaklaşık 17 litredir ve bu durum valsartanın dokulara yoğun biçimde dağılmadığını gösterir. Valsartan başta serum albümini olmak üzere, serum proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 94-97).

Biyotransformasyon: Valsartan, yüksek düzeyde transforme olmaz ve dozun sadece %20'si metabolit olarak saptanır. Plazmada, düşük konsantrasyonlarda olmak üzere (valsartan EAA değerinin % 10'unundan az) bir hidroksi metaboliti saptanmıştır. Bu metabolit farmakolojik olarak inaktiftir.

Eliminasyon: Valsartan, öncelikle değişmeden feçesle (dozun yaklaşık % 83'ü) ve değişmemiş ilaç olarak idrarla (dozun yaklaşık % 13'ü) atılır. İntravenöz uygulamanın ardından, valsartanın plazma klerensi yaklaşık 2 L/saat ve renal klerensi 0.62 L/ saat (toplam klerensin yaklaşık % 30'u) düzeyindedir . Valsartanın yarılanma ömrü 6 saattir.

Doğrusallık

Valsartan, doğrusal farmakokinetik sergilerler.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Amlodipinin farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinden anlamlı biçimde etkilenmez. Farklı düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi ile ölçülür) ile valsartana maruziyet (EAA ile ölçülür) arasında belirgin bir ilişki yoktur. Bu nedenle, hafiften ortaya değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan hastalar alışılmış başlangıç dozunu alabilirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klerensi azalmıştır ve bunun sonucunda EAA yaklaşık %40-60 artar. Hafiften ortaya değişen düzeylerde kronik karaciğer hastalığı olanlardaki (EAA değerleriyle ölçülür) valsartana maruziyet, sağlıklı gönüllülere kıyasla (yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından uygun) iki kat fazladır. Karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik

Doruk plazma amlodipin konsantrasyonlarına kadar olan zaman genç ve yaşlı hastalarda benzerdir. Yaşlı hastalarda, amlodipin klerensi azalma eğilimi göstermekte, bu durum EAA ve eliminasyon yarı ömründe artışa neden olmaktadır.

Gençlerle karşılaştırıldığında, valsartana sistemik maruziyet biraz daha yüksektir, ancak bunun herhangi bir klinik anlamı olduğu gösterilmemiştir. Bu iki bileşen, genç ve yaşlı hastalarda eşit düzeyde iyi tolere edildiği için, normal doz rejimleri önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve marmosetlerde kombinasyon ile 13 hafta süren hayvan çalışmaları ve embriyofötal gelişim toksisitesini incelemek için de sıçanlarda çalışmalar yapılmıştır. Toksikolojik bulgular gözlenmemiştir ve bunlar insanlarda terapötik kullanım açısından anlamlıdır.

Sıçanlarda yapılan 13 haftalık bir oral toksisite çalışmasında, erkeklerde, $\geq 3/48$ mg/kg/gün dozlarıyla glandüler midede amlodipine/valsartan ile ilişkili enflamasyon gözlenmiştir. Sadece yüksek doz kullanılan marmosetlerde ($\leq 5/80$ mg/kg/gün dozunda etki yok) kalın bağırsakta enflamasyon gözlenirse de, $\geq 3/48$ mg/kg/gün dozunda dişi sıçanlarda ya da 13 haftalık marmoset çalışmasında herhangi bir dozda bu tür etkiler gözlenmemiştir. Exforge ile yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenen gastrointestinal advers etkiler kombinasyon ile, monoterapilerden daha fazla olmamıştır .

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

- Mikrokristal sellüloz
- Krospovidon
- Kolloidal anhidroz silika
- Magnezyum stearat

Kaplama:

- Hipromelloz
- Makrogol 4000
- Talk
- Titanyum dioksit (E171)
- Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Alu/Alu blister ambalaj içerisinde 28 film kaplı tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir talimat yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 482 47 77
Faks no:0216 482 42 06

8. RUHSAT NUMARASI

123/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 10/10/2007

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-