KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
CARDOFİX 5 mg/160 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Amlodipin besilat	6,94 mg (5 mg amlodipin baza eşdeğer içerir)
Valsartan	160 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	5,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Oblong, bikonveks kenarı düz, koyu-sarı renkli film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CARDOFİX,

- Esansiyel hipertansiyon tedavisi;
- Amlodipin ya da valsartan monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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, CARDOFİX ile kombinasyon tedavisine geçebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
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 ya da 5 mg amlodipin ve 320 mg valsartan ya da 10 mg amlodipin ve 320 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 CARDOFİX'e geçebilirler.

Hangi dozda CARDOFİX kullanılacağı hekimin kararına bağlıdır. Tedaviye verilen cevaba göre, daha yüksek ya da daha düşük doz kullanımı hekim tarafından önerilebilir.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.
CARDOFİX aç veya tokken alınabilir. CARDOFİX'in bir miktar su ile alınması önerilir.
İlacın greyfurt ve greyfurt suyu ile alımından kaçınılması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek 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 kullanımına dair klinik veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Amlodipin ve valsartana bağlı olarak; Karaciğer yetmezliği ya da safra obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kolestazı olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır. (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde CARDOFİX kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Karaciğer yetmezliği olan uygun hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) amlodipin veya CARDOFİX'e geçiş yapılırken sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle CARDOFİX'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş veya üzeri):
Yaşlı hastalarda, doz artırılırken dikkatli olunmalıdır. Uygun yaşlı hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) amlodipin veya CARDOFİX'e geçiş yapılırken, sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Etkin maddelere, dihidropiridin türevlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ya da kolestazda,
- CARDOFİX ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1),
- Şiddetli hipotansiyon,
- Şok (kardiyojenik şok dahil),
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (ör. hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve ileri seviye aortik stenoz),
- Akut miyokard enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetersizliği,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Hipertansif krizde amlodipinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar:
Plasebo kontrollü çalışmalarda, komplikasyonsuz hipertansiyonu olan ve amlodipin/ valsartan kombinasyonu 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. CARDOFİX uygulamadan önce bu durumun düzeltilmesi ya da tedavinin başında yakın tıbbi takip önerilir.

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

Renal arter stenozu olan hastalar:
Tek taraflı veya çift taraflı renal arter stenozu olan, soliter böbrekte stenoz görülen hastalarda kan üresi ve serum kreatinini artabileceğinden, amlodipin/valsartan kombinasyonu bu tip hastalarda hipertansiyon tedavisinde dikkatle kullanılmalıdır.

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 yetmezliği olan hastalar:
Hafiften ortaya değişen düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR > 30 ml/dak/1,73 m^2) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde potasyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalar:
Bugüne kadar geçmişte böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda güvenli amlodipin/valsartan kombinasyonu kullanımıyla ilgili deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Valsartan, daha çok değişmeden safra yoluyla elimine edilirken, amlodipin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olmaktadır. CARDOFİX, karaciğer yetmezliği ya da obstrüktif safra bozuklukları bulunan hastalara uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır.
Kolestazı olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır.

RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.
Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Anjiyoödem:
Valsartan ile tedavi edilen hastalarda larinks ve glotiste, solunum yolu tıkanıklığına neden olan

şişlikler ve/veya yüz, dudaklar, farinks ve/veya dilde şişliği de içeren anjiyoödem bildirilmiştir; bu hastalardan bazıları daha önce ADE inhibitörlerini de içeren diğer ilaçlarla anjiyoödem yaşamıştır. CARDOFİX anjiyoödem gelişen hastalarda derhal bırakılmalı ve tekrar uygulanmamalıdır.

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/post-miyokard enfarktüsü görülen hastalar:
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 (örn., şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalar), 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. Kalp yetmezliği veya post-miyokard enfarktüsü görülen hastaların değerlendirmesi renal fonksiyon değerlendirmesini içermelidir. Valsartan ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir.

İskemik olmayan etiyolojiye sahip genel olarak, amlodipin dahil kalsiyum kanalı blokörleri ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA (New York Kalp Birliği Sınıflaması) III ve IV kalp yetmezliği) olan hastalarda amlodipin ile yapılan uzun-süreli, 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.

Akut miyokard enfarktüsü görülen hastalar
Özellikle şiddetli obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda amlodipinin başlatılması veya dozunun artırılmasını takiben anjinde kötüleşme ve akut miyokard enfarktüsü gelişebilir.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalar
Tüm diğer vazodilatatörlerle olduğu gibi, aort ya da mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati şikayeti bulunan hastalarda amlodipin kullanırken özel dikkat gösterilmelidir.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu ile hipertansiyon dışı hasta popülasyonu üzerinde çalışma yapılmamıştır.

CARDOFİX film kaplı tablet laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Kombinasyon kullanımla yaygın görülen ilaç etkileşimleri:

CARDOFİX ve diğer tıbbi ürünlerle ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar:

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

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

CYP3A4 inhibitörleri:
Yaşlı hipertansiyon hastalarında 180 mg'lık günlük dozda diltiazemin 5 mg amlodipin ile eşzamanlı olarak uygulanması amlodipine sistemik maruziyette 1.6 katlık bir artışla sonuçlanmıştır. Ancak, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol, itrakonazol ritonavir, amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha yüksek bir boyuta artırabilir. Bu nedenle amlodipin ve CYP3A4 inhibitörleri eşzamanlı olarak uygulanırken dikkat gösterilmelidir.

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantoron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Simvastatin:
10 mg amlodipin ve 80 mg simvastatin ile çoklu dozların eşzamanlı olarak uygulanması, simvastatin maruziyetinde tek başına simvastatine kıyasla % 77'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozunun günde 20 mg ile kısıtlanması önerilmektedir.

Dantrolen (infüzyon):
Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulamasından sonra hiperkalemi ile ilişkili letal ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski dolayısıyla, malign hipertermiye yatkın olan veya malign hipertermi tedavisi gören hastalarda, amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilir.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar:

Diğer:
Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipinin atorvastatin, digoksin, varfarin ve siklosporinin farmakokinetiklerini etkilemediği görülmüştür.

Valsartan ile bağlantılı etkileşimler:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili

olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Birlikte kullanımları önerilmeyenler:

Lityum:
ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle, birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatlice takip edilmesi önerilir. Ayrıca bir diüretik de kullanılıyor ise, lityum toksisitesi riskinin amlodipin/valsartan kombinasyonu ile daha da artabileceği varsayılmaktadır (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.

Aliskiren ile birlikte kullanım:
ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

Birlikte kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler:
Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (3 gr/gün) dahil olmak üzere steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar 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.

Taşıyıcılar:
İnsan karaciğer dokusu ile yapılan in vitro çalışmalardan elde edilen bulgular, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 ve hepatik akış taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermiştir. Alım taşıyıcısı (rifampin, siklosporin) veya akış taşıyıcısı (ritonavir) inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama valsartana sistemik maruziyeti artırabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: 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
Doğrudan RAAS üzerinde etki gösteren tüm ilaçlarla olduğu gibi, CARDOFİX de gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz., bölüm 4.3).
Amlodipin/valsartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Anjiyotensin II antagonistlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, fetüs için bir risk olduğu göz ardı edilemez. İkinci ve üçüncü trimesterlerde gebe kadınlara valsartan gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde etkili spesifik bir ilaç sınıfı) uygulanmasının gelişmekte olan fetüste hasar ya da ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, retrospektif verilerde, ADE inhibitörlerinin gebeliğin birinci trimesteri sırasında kullanılması olası bir doğum hasarı riski ile ilişkilidir.

II. ve III. trimesterlerde anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruz kalmanın insanda fetotoksisiteye (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramniyoz ve kafatası kemiği retardasyonu) ve yenidoğanda toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir.
Anjiyotensin II reseptör antagonistlerine ikinci trimesterden sonra maruz kalmada kafatasının kontrolü ve böbreğin ultrason kontrolü tavsiye edilir.

Gebe kadınlar kazayla valsartan aldıklarında spontan düşük, oligohidramnios ve yenidoğanda böbrek disfonksiyonu bildirilmiştir.
Gebe kadınlarda amlodipin ile yeterli klinik çalışma verileri mevcut değildir. Amlodipin ile yapılan hayvan çalışmaları, 10 mg'lık önerilen maksimum dozun 8 katı dozda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz., bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Eğer tedavi sırasında gebelik saptanırsa CARDOFİX mümkün olan en kısa sürede bırakılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Valsartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda valsartan, emziren sütüne geçmektedir.

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Arnlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme /etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Amlodipin ve valsartanın üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar amlodipin ve valsartanın fertilite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir (bkz., bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler
Araba sürerken ya da makina kullanırken bazen baş dönmesi ya da bitkinlik olabileceği dikkate alınmalıdır. Doktorların, hastaları bu yönde uyarmaları gerekir.
Amlodipinin araç ve makina kullanma becerisi üzerine hafif veya orta düzeyde etkisi olabilir. Amlodipin kullanan hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk ve bulantı şikayetleri varsa reaksiyon becerisi bozulmuş olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Amlodipin/Valsartan kombinasyonunun güvenliği, 2,613'ü amlodipinle kombine olarak valsartan alan hastalardan oluşan, 5,175 hastanın katıldığı 5 kontrollü klinik çalışmayla değerlendirilmiştir. Şu advers reaksiyonların en sık rastlanan veya en belirgin veya şiddetli advers reaksiyonlar olduğu bulunmuştur: nazofarenjit, influenza, hipersensitivite, baş ağrısı, senkop, ortostatik hipotansiyon, ödem, çukur ödem, yüzde ödem, periferal ödem, yorgunluk, yüzde kızarma, asteni ve sıcak basması.

Amlodipin/Valsartan'ın güvenliliği, 2,613'ü amlodipin ile kombine olarak valsartan alan toplam 5,175 hastanın katıldığı beş kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları veya tecrübe edilmiş advers etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla dizilmiştir.

Amlodipin/valsartan:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Nazofarenjit, influenza.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hipokalemi
Yaygın olmayan: Anoreksi, Hiperkalsemi, Hiperlipidemi, Hiperürisemi, Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Anksiyete.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı.
Yaygın olmayan: Koordinasyon bozukluğu, Baş dönmesi, somnolans, postüral baş dönmesi, parestezi.

Göz hastalıkları
Seyrek: Görme bozukluğu.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo.
Seyrek: Tinnitus.

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi, çarpıntılar.
Seyrek: Senkop.

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon.
Seyrek: Hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Öksürük, faringolaringeal ağrı.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık hissi, diyare, bulantı, abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, eritem.
Seyrek: Hiperhidroz, eksantem, prurit.

Kas-iskelet bozuklukları, 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: Erektil disfonksiyon.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ödem, çukur ödem, yüz ödemi, periferik ödem, yorgunluk, kızarma, asteni, sıcak basması.

Amlodipin:
Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni (bazen purpura ile birlikte)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon, insomnia/uyku bozuklukları, ruh halinde değişiklikler
Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, başağrısı, somnolans
Yaygın olmayan: Disguzi, parestezi, senkop, tremor, hipoestezi
Çok seyrek: Hipertoni, periferal nöropati, nöropati,
Bilinmiyor: Ekstrapiramidal sendrom

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, görme kaybı

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Tinitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Palpitasyon
Çok seyrek: Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil), miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Kızarma
Yaygın olmayan: Hipotansiyon
Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Dispne, rinit
Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal rahatsızlık hissi, üst abdominal ağrı, bulantı
Yaygın olmayan: Bağırsak alışkanlığında değişiklikler, diyare, ağız kuruluğu, dispepsi
Çok seyrek: Gastrit, gingiva hiperplazisi, pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları
Çok seyrek: Hepatit, intrahepatik kolestaz, sarılık, (çoğu kolestaz ile ilişkili olmak üzere) kanda bilirubin artışı dahil, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Alopesi, ekzantem, hiperhidroz, fotosensitivite, prürit, purpura, döküntü, deri renginde bozulma
Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker ve diğer tür döküntüler, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi
Bilinmeyen: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Eklemlerde şişlik
Yaygın olmayan: Artralji, sırt ağrısı, kas spazmı, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: İdrara çıkmada bozukluk, gece idrara çıkma, sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Erektil disfonksiyon, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk, ödem
Yaygın olmayan: Asteni, rahatsızlık hissi, halsizlik, kalple ilişkili olmayan göğüs ağrısı, ağrı

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Ağırlık artışı, ağırlık düşüşü

Valsartan:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Azalmış hemoglobin ve hematokrit, nötropeni, trombositopeni (bazen purpura ile birlikte)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Hipersensitivite

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık hissi, üst abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıkları
Bilinmiyor: Kanda bilirubin artışı dahil, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Anjiyoödem, büllöz dermatit, prürit, döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: Kanda kreatinin artışı, böbrek yetersizliği ve bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Yorgunluk

Araştırmalar
Bilinmiyor: Kanda potasyum artışı

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.

Çift-kör, aktif-kontrollü ya da plasebo-kontrollü tamamlanan klinik çalışmalarda, peripheral ödem görülme sıklığı kombinasyon ile tedavi edilen hastalarda (%5,8) amlodipin ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastalara (%9) oranla istatistiki olarak daha azdır.

Laboratuvar bulguları:
Valsartan/amlodipin ile tedavi edilen çok az hastanın laboratuvar test sonuçlarında başlangıç değerine göre dikkate değer değişiklikler görülmüştür. Plasebo grubu (%4,5) ile karşılaştırıldığında kan üre nitrojeninde dikkate değer artışın insidansı çok az daha yüksek olmuştur: amlodipin/valsartan kullanımı ile %5,5 ve valsartanın tek başına kullanımı ile %5.5.
Her bir bileşen hakkında ilave bilgi:
Klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası periyot sırasında gözlenmemiş olsa da, her bir bileşen (amlodipin ya da valsartan) ile daha önce bildirilmiş olan advers reaksiyonlar CARDOFİX'in de potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

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

Amlodipin klinik çalışmaları oldukça değişken koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilaca ilişkin klinik çalışmalarda gözlenen advers deneyim oranları diğer ilaca ilişkin klinik çalışmalardaki oranlarla doğrudan karşılaştırılamaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtamayabilir.

Yaygın advers olaylar; somnolans, sersemlik, palpitasyonlar, abdominal ağrı, bulantı, eklemlerde şişlik.

Yaygın olmayan advers olaylar; kusma, alopesi, dispepsi, dispne, rinit, jinekomasti, empotans, idrar yapma sıklığında artış, idrar çıkma bozukluğu, ruh halinde değişiklikler (anksiyete dahil), miyalji, uykusuzluk, titreme, hipoestezi, disguzi, purpura, deri renginde bozulma, kas krampları, ağrı, halsizlik, göğüs ağrısı, kilo kaybı, kilo artışı, depresyon, senkop, görme bozukluğu (diplopi dahil), tinitus, hipotansiyon, hiperhidroz, prürit, ekzantem olmuştur.

Seyrek görülen advers olaylar; konfüzyon.

Çok seyrek görülen advers olaylar olarak sarılık, karaciğer enzimlerinde artış*, hepatit, eksfoliyatif dermatit, Quincke ödemi, fotosensitivite, trombositopeni, lökositopeni, alerjik reaksiyonlar, hiperglisemi, periferik nöropati, hipertoni, aritmi (bradikardi, atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi), miyokard enfarktüsü, vaskülit, pankreatit, gastrit, dişeti büyümesi, anjiyoödem, ürtiker, eritem multiforme, Steven Johnson sendromu gelişebilir. Ekstrapiramidal sendromun istisnai durumları raporlanmıştır.
* çoğunlukla kolestazla ilişkili

Valsartan:
Hipertansiyon endikasyonu ile klinik çalışmalar, pazarlama sonrası deneyim ve laboratuar bulguları sistem organ sınıfına göre aşağıda sunulmaktadır:

Pazarlama sonrası deneyim ve laboratuar bulgularında bildirilen tüm ADR'ler için, bir ADR sıklığını uygulamak mümkün değildir ve bu nedenle bunlardan "bilinmeyen" sıklıkta olarak

bahsedilmektedir.

Sıklığı bilinmeyen yan etkiler; hemoglobinde azalma, hematokritte azalma, nötropeni, trombositopeni, serum hastalığı dahil aşırı duyarlılık, serum potasyumunda artış, vaskülit, serum bilirubinde artış dahil karaciğer fonksiyonunda artış, renal yetmezlik ve bozukluk, serum kreatininde artış kas ağrısı anjiyoödem durumları rapor edilmiştir.

Hipertansiyon hastalarında yapılan klinik çalışmalar sırasında çalışma ilacı ile nedensel ilişkiden bağımsız olarak şu olaylar da gözlenmiştir: uykusuzluk, libidoda azalma, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
CARDOFİX ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur. Valsartan ile majör doz aşımı semptomu muhtemelen baş dönmesi ile birlikte olan belirgin hipotansiyondur.

Amlodipin ile doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyon ve muhtemelen refleks taşikardisi ile sonuçlanabilir. Ölümcül sonuçla şoka kadar ve bu da dahil belirgin ve potansiyel olarak uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir. Amlodipin doz aşımından kaynaklanan klinik olarak belirgin hipotansiyon sık kardiyak ve respiratuar fonksiyon takibi, uzuvları yüksekte tutma ve dolaşımdaki sıvı hacmi ile idrar çıkışına dikkat etmeyi içeren aktif kardiyovasküler destek gerektirir.

Vasküler tonüs ve kan basıncının düzeltilmesinde, kullanımı için kontrendikasyon söz konusu olmadığı sürece bir vazokonstriktör yardımcı olabilir.

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.

İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanalı blokajının etkilerinin tersine çevrilmesinde faydalı 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

CARDOFİX, 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:
CARDOFİX'in 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 düşüşlere 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 blokörleriyle 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 blokörlerle 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 blokörlerle 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 AT_1 reseptör alttipi üzerinde etkili olur. Valsartan ile AT_1 reseptörü blokajının ardından artan plazma anjiyotensin II düzeyleri, AT_1 reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünen bloklanmamış AT_2 reseptörünü uyarabilir. Valsartan, AT_1 reseptöründe herhangi bir kısmi agonist aktivite oluşturmaz ve AT_2 reseptörüne kıyasla AT_1 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 bradikinin ya da P maddesininde 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 diüretiği

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 blokör 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, 1400'ün üzerinde hipertansif hasta günde bir kez amlodipin/valsartan kombinasyonu almıştır. Kombinasyonun tek bir dozunun antihipertansif etkisi 24 saat boyunca sürmüştür.
Hafiften ortaya değişen düzeyde komplikasyonu olmayan esansiyel hipertansiyonlu erişkinler (oturur durumda 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.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, 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 amlodipin/valsartan kombinasyonu kan basıncı 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 Amlodipin/valsartan kombinasyonu, kan basıncı 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 6,0/4,8 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.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, 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 amlodipin/valsartan kombinasyonu 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 amlodipin/valsartan kombinasyonunun etkisi bir yıl süresince devam etmiştir. Amlodipin/valsartan kombinasyonunun aniden kesilmesi kan basıncında hızlı bir artışa neden olmamıştır.

Kan basıncı amlodipin ile yeterli derecede kontrol edilen ama kabul edilemez düzeyde ödem gelişen hastalarda, kombinasyon tedavisi daha az ödemle benzer kan basıncı kontrolü sağlayabilir.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, 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.

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.
Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve

ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Amlodipin/valsartan kombinasyonu oral olarak verildikten sonra, valsartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 3 ve 6-8 saat sonra ulaşılmaktadır. CARDOFİX'in emilim hızı ve miktarı tek tabletler olarak verilen valsartan ve amlodipinin biyoyararlanımına eşdeğerdir. Bazı hastalarda biyoyararlanım greyfurt suyu ile etkilenir.

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 litre/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/doğrusal olmayan durum:
Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Valsartan:
Emilim:
Valsartan tek başına terapötik dozlarda oral olarak uygulandıktan 2-4 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Ortalama mutlak biyoyararlanım % 23'dür. 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_{maks}) 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 dönüşüme uğramaz 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, çoklu eksponansiyel eksilme kinetiği göstermektedir ($t_{1/2}\alpha$ <l saat ve $t_{1/2}\beta$ yaklaşık 9 saat). 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 litre/saat ve renal klerensi 0,62 litre/saat (toplam klerensin yaklaşık % 30'u) düzeyindedir. Valsartanın yarılanma ömrü 6 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Valsartan, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karekteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Amlodipinin farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinden anlamlı biçimde etkilenmez. Farklı düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi ile ölçülen) ile valsartana maruziyet (EAA ile ölçülen) 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:
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 ölçülen) 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 popülasyon :
Pediyatrik popülasyona ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına kadar geçen süre, yaşlılarda ve daha genç gönüllülerde benzerdir. Amlodipin klerensi, yaşlı hastalarda azalarak, EAA'da ve eliminasyon yarılanma ömründe artışlara yol açma eğilimindedir.

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). Doz artırımında dikkatli olunmalıdır.

Yaş, cinsiyet ve ırk:
Yaş, cinsiyet ve ırk amlodipin/valsartan kombinasyonuna yanıtı etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amlodipin/Valsartan:
Hayvan çalışmalarında gözlenen olası klinik ilgiye sahip advers reaksiyonlar şunlardır:
Erkek sıçanlarda 160 mg valsartan ve 10 mg amlodipin klinik dozlarının yaklaşık 1.9 (valsartan) ve 2.6 (amlodipin) katı maruziyette glandular mide enflamasyonuna ilişkin histopatolojik belirtiler görülmüştür. Daha yüksek maruziyetlerde, hem dişiler hem de erkeklerde mide mukozasında aşınma ve ülserasyon gözlenmiştir. Benzer değişiklikler tek

başına valsartan grubunda da görülmüştür (160 mg'lık klinik valsartan dozunun 8,5-11,0 katı maruziyet).

160 mg valsartan ve 10 mg amlodipin klinik dozlarının 8-13 (valsartan) ve 7-8 (amlodipin) katı maruziyette artmış insidans ve şiddette renal tübüler bazofili/hiyalinizasyon, dilatasyon ve silendirlerin yanı sıra interstisyel lenfosit enflamasyonu ve arteriyolar medial hipertrofi bulunmuştur. Tek başına valsartan grubunda da benzer değişiklikler bulunmuştur (160 mg'lık klinik valsartan dozunun 8,5- 1 1.0 katı maruziyet).

Sıçanda yapılan embriyo-fötal gelişim çalışmasında, 160 mg valsartan ve 10 mg amlodipin klinik dozlarının yaklaşık 12 (valsartan) ve 10 (amlodipin) katı maruziyetlerde artmış dilate üreter, malforme sternebra ve kemikleşmemiş ön pati falanksları not edilmiştir. Dilate üreter aynı zamanda tek başına valsartan grubunda da bulunmuştur (160 mg'lık klinik valsartan dozunun 12 katı maruziyet). Bu çalışmada maternal toksisite açısından sadece orta şiddette belirtiler görülmüştür (vücut ağırlığında orta şiddette azalma). Gelişimsel etkiler için etki gözlenmeyen düzey klinik maruziyetin 3 (valsartan) ve 4 (amlodipin) katıdır (EAA'ya dayalı olarak).

Tekli bileşenler için mutajenisite, klastojenisite veya karsinojenisite kanıtları elde edilmemiştir.

Amlodipin:
Amlodipin için güvenlilik verileri hem klinik olarak hem de klinik dışında iyi bilinmektedir. Karsinojenisite çalışmaları, mutajenisite çalışmalarında ilgili bulgular gözlenmemiştir.
10 mg/kg/güne (50 kg'lık hasta ağırlığına dayalı olarak mg/m^2 bazında 10 mg'lık maksimum önerilen insan dozunun 8 katı) varan dozlarda amlodipin ile tedavi edilen sıçanların fertililesi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (çiftleşmeden önceki 64 gün boyunca erkekler ve 14 gün boyunca dişiler).Gebe sıçanlar ve tavşanlar majör organogenezin ilgili periyotları sırasında 10 mg amlodipin/kg/güne varan dozlarda amlodipin maleat ile oral yolla tedavi edildiğinde teratojenisite veya embriyo/fetal toksisite kanıtı tespit edilmemiştir. Ancak, doğum boyutu anlamlı olarak azalmış (yaklaşık %50 oranında) ve rahim içi ölü sayısı anlamlı olarak artmıştır (yaklaşık 5 kat).
Amlodipinin sıçanlarda bu dozda hem gestasyon periyodunu hem de doğum süresini uzattığı gösterilmiştir.
Amlodipin mutajenisite, klastojenisite, üreme performansı ve karsinojenisite için ayrı ayrı test edilmiş ve negatif bulgular elde edilmiştir.

Valsartan:
Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişme toksisitesi için yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Çeşitli hayvan türlerinde yürütülen bir dizi klinik öncesi güvenlilik çalışmasında, insanlarda terapötik dozlarda valsartan kullanımını engelleyecek bulgular tespit edilmemiştir. Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, yüksek valsartan dozları (200 ila 600 mg/kg vücut ağırlığı), sıçanlarda eritrosit parametrelerinde bir azalma (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) ve renal hemodinamikte değişiklik kanıtına (erkeklerde bir miktar yükselmiş plazma üresi ve renal tübül hiperplazisi ve bazofili) yol açmıştır. Sıçanlardaki bu dozlar (200 ve 600 mg/kg/gün) mg/m^2 bazında maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 6 ila 18 katıdır (hesaplarda 320 mg/günlük bir oral doz ve 60 kg'lık bir

hasta varsayılmaktadır). Marmosetlerde benzer dozlarda, değişiklikler benzer olmakla birlikte özellikle artmış üre ve kreatinin içeren bir nefropati gelişimi yönünde değişikliklerin görüldüğü böbrekte daha şiddetlidir. Her iki türde ayrıca renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisi de gözlenmiştir. Tüm değişikliklerin valsartanın özellikle marmosetlerde uzamış hipotansiyona yol açan farmakolojik etkisinden kaynaklandığı kabul edilmiştir. İnsanlarda terapötik valsartan dozlarında jukstaglomerüler hücre hipertrofisinin bir ilgiye sahip olduğu görülmemektedir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarında (Kısım II) sıçanlarda ≥ 200 mg/kg/günlük valsartan dozlarında ve tavşanlarda ≥ 10 mg/kg/günlük dozlarda maternal toksisite ile ilişkili fetotoksisite gözlenmiştir. Peri ve postnatal gelişim toksisitesi (Kısım III) çalışmasında, son trimester ve laktasyon sırasında 600 mg/kg verilen sıçanların dölleri bir miktar azalmış sağkalım oranı ve bir miktar gelişim gecikmesi göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silikondioksit
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
HPMC 2910
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 4000
Sarı demiroksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Alu/Alu blister ambalaj içerisinde 28 film kaplı tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2014/420

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 21.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ