

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXFORGE® 5 mg/160 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kenarları eğimli, oval şekilde bir yüzünde "NVR", diğer yüzünde "ECE" harfleri bulunan koyu sarı renkli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EXFORGE,

- Esansiyel hipertansiyon tedavisi;
- Amlodipin ya da valsartan monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda 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 (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 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 EXFORGE'a geçebilirler.

Hangi dozda EXFORGE 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.

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

İlacın greylfurt ve greylfurt 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. 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 (bkz. Bölüm 4.3). Karaciğer yetmezliği olan uygun hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) amlodipin veya EXFORGE'a geçiş yapılırken sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle EXFORGE'un 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon (65 yaş veya üzeri):

Yaşlı hastalarda, doz artırılırken dikkatli olunmalıdır. Uygun yaşlı hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) amlodipin veya EXFORGE'a geçiş yapılırken, sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere ve dihidropiridin türevlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ya da kolestazda,
- EXFORGE ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²-) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1),
- Şiddetli hipotansiyon,
- Şok (kardiyojenik şok dahil),
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (ör. hipertrofik obstrüktif kardiyomiopati 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 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 diüretik 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 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 kreatini artabileceğinden, Exforge 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 m²) 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 EXFORGE kullanımıyla ilgili deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

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

Kolestazi 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. Exforge anjiyoödem gelişen hastalarda derhal bırakılmalı ve tekrar uygulanmamalıdır.

Primer hiperaldosteronizm:

Primer bir hastalıktan dolayı renin-anjiyotensin sistemleri etkilenmiş olan primer hiperaldosteronizmlili 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 etiyojolojiye 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.

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

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, 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 dikkat gerektirenler:

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

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki kantitatif etkilerine ilişkin bilgi mevcut değildir. Birlikte uygulama amlodipinin plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Amlodipin CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı olarak kullanıldığında hastalar yeterli klinik etki açısından yakından takip edilmelidir.

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 dönüşlü 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 Exforge 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 ($GFR < 60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Birlikte kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (3 g/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, Exforge 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, fetus 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 fetotoksositeye (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 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 EXFORGE mümkün olan en kısa sürede bırakılmalıdır.

Emzirme 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 / Fertilité

Amlodipin ve valsartanın üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar amlodipin ve valsartanın fertilité 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

EXFORGE'nin güvenliliği, 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, periferik ödem, yorgunluk, yüzde kızarma, asteni ve sıcak basması.

EXFORGE'nin 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), 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

Yaygın olmayan: Görme kaybı

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, üst abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem.

Seyrek: Hiperhidroz, eksantem, prurit.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem şişmesi, sırt ağrısı, artralji.

Seyrek: Kas spazmı, ağırlık hissi.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Pollakiüri, poliüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Erektile disfonksiyon.

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, insomniya/uyku bozuklukları, ruh halinde değişiklikler

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan: Disguzi, parestezi, senkop, tremor, hipoestezi

Çok seyrek: Hipertoni, periferik 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, prurit, purpura, döküntü, deri renginde bozulma

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker ve diğer tür döküntüler, eksofoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi

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: İmpotans, 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, prurit, 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, periferik 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, EXFORGE'un da 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 karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtamayabilir.

Yaygın advers olaylar; somnolans, sersemlik, palpasyonlar, 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, prurit, ekzantem olmuştur.

Seyrek görülen advers olaylar; konfüzyon.

Çok seyrek görülen advers olaylar olarak sarılık, karaciğer enzimlerinde artış*, hepatit, ekfoliyatif 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 laboratuvar bulguları sistem organ sınıfına göre aşağıda sunulmaktadır:

Pazarlama sonrası deneyim ve laboratuvar 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 ve anjiyoödem durumları rapor edilmiştir.

Süpheli 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 (TUFAM)'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

EXFORGE 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

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 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 anjinası olan hastalara beta blokörlerle kombine olarak verildiği klinik çalışmalarda elektrokardiyografik parametreler üzerinde advers etkiler ortaya çıkmamıştır.

Amlodipinin kronik stabil anjina, vazospastik anjina 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 tiazid diüretici 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 EXFORGE almıştır. Kombinasyonun tek bir dozunun antihipertansif etkisi 24 saat boyunca sürmüştür.

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 6.0/4.8 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.

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.

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.

EXFORGE, hipertansiyon dışında herhangi bir popülasyonda çalışılmamıştır. Valsartan miyokard infarktüsü sonrası hastalarında ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmıştır. Amlodipin, kronik stabil anjina, vazospastik anjina 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 sonuçları 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

EXFORGE, oral olarak verildikten sonra, valsartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 3 ve 6-8 saat sonra ulaşılmaktadır. EXFORGE, 'nın 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. Bazı hastalarda biyoyararlanım greyfurt suyu ile etkilenir.

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 (Cmaks) 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 ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 karakteristik 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 EXFORGE'a 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 8.5-11.0 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 mutajenite, klastojenite veya karsinojenite kanıtları elde edilmemiştir.

Amlodipin:

Amlodipin için güvenlilik verileri hem klinik olarak hem de klinik dışında iyi bilinmektedir. Karsinojenite çalışmaları, mutajenite çalışmalarında ilgili bulgular gözlenmemiştir.

10 mg/kg/güne (50 kg'lık hasta ağırlığına dayalı olarak mg/m² bazında 10 mg'lık maksimum önerilen insan dozunun 8 katı) varan dozlarda amlodipin ile tedavi edilen sıçanların fertilitesi 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 teratojenite 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 mutajenite, klastojenite, üreme performansı ve karsinojenite için ayrı ayrı test edilmiş ve negatif bulgular elde edilmiştir.

Valsartan:

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, 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 güvenlik çalışmasında, insanlarda terapötik dozlarda valsartan kullanımını engelleyecek bulgular tespit edilmemiştir. Klinik öncesi güvenlik 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 kan üre azotu ve renal tübül hiperplazisi ve bazofili) yol açmıştır. Sıçanlardaki bu dozlar (200 ve 600 mg/kg/gün) mg/m² 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 karşılaştırılabilir dozlarda, değişiklikler benzer olmakla birlikte özellikle artmış kan üre azotu ve kreatinin içeren bir nefropati gelişimi yönünde değişikliklerin görüldüğü böbrekte daha şiddetlidir. Her iki türde ayrıca renal jukstaklomerüler hücre hipertrofisi de gözlenmiştir. Tüm değişikliklerin valsartanın özellikle marmosetlerde uzamış hipotansiyona yol açan farmakolojik etkisinden kaynaklandığı kabul edilmiştir. İnsanlarda terapötik valsartan dozlarında jukstaklomerüler 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 fetotoksosite gözlenmiştir. Peri ve postnatal gelişim toksisitesi (Kısım III) çalışmasında, son trimester ve laktasyon sırasında 600 mg/kg verilen sıçanların döllerinde bir miktar azalmış sağkalım oranı ve bir miktar gelişim gecikmesi göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal sellüloz
Krospovidon
Kolloidal anhidroz silika
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Makrogol 4000
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC blister ambalaj içerisinde 28 film kaplı tablet

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

Özel bir talimat yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

238/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

KULLANMA TALİMATI

EXFORGE 5 mg/160 mg Film Kaplı Tablet

Ağız yolu ile alınır.

- **Etkin maddeler:** Her film kaplı tablette 5 mg amlodipin baza eşdeğer 6.94 mg amlodipin besilat ve 160 mg valsartan.
- **Yardımcı maddeler:** Mikrokristal selüloz, krospovidon, koloidal anhidroz silika, magnezyum stearat, hipromeloz, makrogol 4000, talk, titanyum dioksit (E171), sarı demir oksit (E172).

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. **EXFORGE nedir ve ne için kullanılır?**
2. **EXFORGE kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **EXFORGE nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **EXFORGE'un saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. EXFORGE nedir ve ne için kullanılır?

EXFORGE, 28 adet film kaplı tablet içeren blister ambalajda takdim edilmektedir.

Her bir film kaplı tablet, 5 mg amlodipin ve 160 mg valsartan içerir.

EXFORGE, kalsiyum kanal blokörleri sınıfına ait bir madde olan amlodipin ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri sınıfına ait bir madde olan valsartan içerir. Bu maddelerin ikisi de yüksek kan basıncınızın (hipertansiyon) kontrol edilmesini sağlar. Amlodipin, damar düz kas hücrelerinin kalsiyum kanallarını bloke eder; bu da, kan damarlarının kasılmasını önler. Vücut tarafından üretilen bir madde olan anjiyotensin II, kan damarlarının büzülmesine neden olarak kan basıncını artırır. Valsartan, anjiyotensin II'nin etkisini bloke ederek etki eder. Bu iki mekanizma da kan damarlarınızı gevşetir ve kan basıncınızı düşürür.

EXFORGE, kan basıncı tek başına amlodipin ya da valsartan içeren bir ilaç ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda, yüksek kan basıncının (hipertansiyonun) tedavi edilmesi amacıyla kullanılır. Eğer, yüksek kan basıncı uzun süre devam ederse beyin, kalp ve böbreklerdeki kan damarlarını tahrip edebilir ve inmeye, kalp yetmezliğine ya da böbrek

yetmezliğine yol açabilir. Kan basıncının normal düzeye düşürülmesi, bu bozuklukların ortaya çıkma riskini azaltır.

2. EXFORGE kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

EXFORGE’u aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer:

- Valsartana, amlodipin besilata ya da EXFORGE’un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı alerjiniz ya da olağandışı bir tepkiniz varsa (eğer alerjiniz olabileceğini düşünüyorsanız, doktorunuzdan tavsiyede bulunmasını isteyiniz),
- Amlodipine ya da başka bir kalsiyum kanal blokörüne (yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu) karşı alerjiniz varsa. Bu durum kaşınma, ciltte kızarma veya nefes almada güçlük şeklinde olabilir.
- Şiddetli karaciğer yetmezliğiniz, safra yoluna bağlı siroz ya da safra birikimine neden olan hastalığınız varsa,
- Aliskiren (kan basıncını düşüren bir ilaç) kullanırken, şeker hastası iseniz veya böbrek yetmezliğiniz (böbreklerin süzme yeteneğini gösteren bir tetkik olan glomerüler filtrasyon hızı $GFR < 60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$) varsa,
- Hamileyseniz ya da hamile kalmayı planlıyorsanız bu ilacı kullanmayınız.
- Kan basıncınız ciddi ölçüde düşükse (hipotansiyon).
- Kalp kapakçıklarınızda daralma varsa (aortik stenoz) ya da kalbinizin vücudunuza yeterli kan sağlayamadığı bir durum mevcutsa (kardiyojenik şok).
- Kalp krizi geçirdiyseniz ve bunun sonucunda kalp yetersizliğiniz varsa.

EXFORGE’u aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Eğer:

- Kusma ya da ishal şikayetiniz varsa,
- Karaciğer ya da böbrek problemlerinizi varsa,
- Böbrek nakli geçirdiyseniz ya da böbreklerinize kan götüren damarlarınızda daralma olduğu teşhis edildiye,
- Vücudunuzda üretilen aldosteron isimli hormonun yüksek düzeyde seyrettiği böbrek bezlerini etkileyen hastalığınız (primer hiperaldosteronizm) varsa,
- Bir ADE inhibitörü (yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu) (özellikle de şeker hastalığı ile ilişkili böbrek problemlerinizi varsa) veya aliskiren (kan basıncını düşüren bir ilaç) ile tedavi ediliyorsanız (bu ilaçların birlikte kullanılması mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropati adı verilen uzun süreli şeker hastalığı sonucunda ortaya çıkmış bir böbrek rahatsızlığınız varsa ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır).
- ADE inhibitörleri (yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu) gibi diğer ilaçlarla alınırken yüzde ve boğazda şişlik meydana geliyorsa Exforge kullanımını durdurunuz ve derhal doktorunuzla bağlantıya geçiniz. Bir daha tekrar Exforge almamalısınız.
- Doktorunuz, kalp kapakçıklarınızda daralma (aort veya mitral stenoz) ya da daralmayla birlikte kalp kasınızda anormal kalınlaşma (obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati) teşhis ettiyse.

- Kalp yetersizliğiniz varsa veya kalp krizi geçirdiyse başlangıç dozu için doktorunuzun tavsiyesine uyunuz. Doktorunuz ayrıca böbrek fonksiyonlarınızı da kontrol edebilir.

Doktorunuz böbrek fonksiyonlarınızı, kan basıncınızı ve kanınızdaki elektrolit miktarını (örn. potasyum) düzenli aralıklarla kontrol edebilir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

EXFORGE'un yiyecek ve içecek ile kullanılması

EXFORGE'u aç veya tok karnına alabilirsiniz.

Greyfurt ve greyfurt suyu, EXFORGE kullanan kişilerce tüketilmemelidir. Çünkü greyfurt ve greyfurt suyu, bu ilacın etkin maddesi olan amlodipinin kandaki seviyesini artırabilir ve bu EXFORGE'un kan basıncını düşürücü etkisinde beklenmedik bir yükselmeye neden olabilir.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamileyseniz ya da hamile kalmayı planlıyorsanız doktorunuza söyleyiniz. Doktorunuz normalde hamile kalmadan önce veya siz hamile kaldığınızı öğrenir öğrenmez EXFORGE'u kullanmayı bırakmanızı ve EXFORGE yerine başka bir ilaç kullanmanızı tavsiye edecektir. EXFORGE hamileliğin başlarında (ilk 3 ay) önerilmez ve hamileliğin ilk 3 ayından sonra kullanıldığında bebeğe ciddi zarar verebileceğinden ötürü, hamileliğin üçüncü ayından sonra kullanılmamalıdır.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Eğer emziriyorsanız doktorunuza bilgilendiriniz. Emziren kadınların EXFORGE kullanmamaları gerekmektedir.

Araç ve makine kullanımı

Yüksek kan basıncının tedavi edilmesi için kullanılan diğer ilaçların (antihipertansif ilaçlar) çoğunda olduğu gibi EXFORGE da nadiren sersemliğe neden olabilir ve konsantrasyon kabiliyetini bozabilir. Bu nedenle araç ya da makine kullanmadan önce veya diğer dikkat gerektiren etkinliklerde bulunmadan önce, EXFORGE'un etkilerine nasıl cevap verdiğinizi bildiğinizden emin olunuz. Emin olmadığınız takdirde araç ve makine kullanmayınız.

EXFORGE'un içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

EXFORGE'un içeriğinde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı bir duyarlılığınız yoksa, bu maddelere bağlı olumsuz bir etki beklenmez.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

- Derideki mantar enfeksiyonlarını önlemede ve tedavi etmede kullanılan ilaçlar (ketokonazol, itrakonazol gibi),
- AIDS veya HIV enfeksiyonlarını tedavi etmede kullanılan ilaçlar (ritonavir, indinavir gibi),
- Bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmede kullanılan ilaçlar (klaritromisin, talitromisin rifampisin, eritromisin gibi),
- Simvastatin (artmış kolesterolü kontrol etmede kullanılan bir ilaç)
- Organ nakli reddini önlemek üzere kullanılan ilaçlar (siklosporin),
- Psikiyatri tedavisinde kullanılan lityum,
- Diltiazem (hipertansiyon, angina pectoris (göğüs ağrısı) ve bazı aritmi (kalp ritim bozukluğu) tiplerinin tedavisinde kullanılır),
- Sara nöbeti geçirmeyi engelleyici ilaçlar (antiepileptikler örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon) ve bazı bitkisel ilaçlar [örn. sarı kantaron (hypericum perforatum/ St. John's wort)],
- Kan basıncını düşürmek için kullanılan ilaçlar, özellikle idrar söktürücüler, ADE inhibitörleri veya aliskiren,
- Dantrolen (vücut sıcaklığındaki ciddi bozukluklarda kullanılır)

ile kullanımında dikkatli olunmalıdır.

- EXFORGE'un potasyum içeren yiyeceklerle etkileşimi bilinmemektedir. Potasyum tutucu ilaçlar, potasyum takviyeleri ya da tuz yerine kullanılan potasyum içerikli maddeler ile kullanımında dikkatli olunmalıdır. Doktorunuz kanınızdaki potasyum miktarını periyodik olarak kontrol etmelidir.
- Steroid yapıda olmayan ağrı kesici ilaçlar veya seçici COX-2 inhibitörleri ile birlikte kullanımında ilacın kan basıncı düşürücü etkisi azalabilir. Bu ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Doktorunuz ayrıca böbrek fonksiyonlarınızı kontrol edebilir.
- Yüksek kan basıncının tedavi edilmesi için kullanılan diğer ilaçlar (antihipertansif ilaçlar) ve tansiyon düşürücü (hipotansif) yan etkilere yol açabilen bazı ilaçlarla [örn. depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik antidepressanlar, prostat bezi büyümesinde kullanılan alfa blokörler] birlikte kullanımı kan basıncını düşürücü etkisini artırabilir.

Eğer reçeteli yada reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. EXFORGE nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

- EXFORGE için önerilen günlük doz bir film tablettir. İlacınızı her gün aynı zamanda, tercihen sabahları almanız önerilir.
- Hangi dozda ve tam olarak kaç tablet EXFORGE kullanacağınızı doktorunuz size söyleyecektir. Tedaviye vereceğiniz cevaba göre, doktorunuz size daha yüksek ya da daha düşük bir doz önerebilir.
- En iyi sonuçları elde etmek ve yan etki riskini azaltmak için doktorunuzun söylediği sürece EXFORGE kullanmaya devam edin. EXFORGE'yi ne süreyle kullanmanız gerektiği ile ilgili sorularınız varsa doktorunuzla veya eczacınızla konuşun.

- Önerilen dozu aşmayınız.

Uygulama yolu ve metodu:

- EXFORGE, sadece ağızdan kullanım içindir.
- Aç karnına ya da besinlerle birlikte alabilirsiniz. Tableti bir bardak su ile yutunuz. Greyfurt veya greyfurt suyu ile almayınız.

Değişik yaş grupları:**Çocuklarda kullanımı: (18 yaş altı)**

Çocuklarda ve ergenlik dönemindeki gençlerde EXFORGE kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda kullanımı:

65 yaş ve üzerindeki hastalar için özel bir doz önerisi yoktur. Doz artışında dikkatli olunmalıdır.

Özel kullanım durumları:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğiniz varsa dikkatle kullanınız.

Şiddetli böbrek yetmezliğiniz varsa kullanmayınız.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğiniz varsa dikkatle kullanınız.

Şiddetli karaciğer yetmezliğiniz varsa kullanmayınız.

Doktorunuz ayrı bir tavsiyede bulunmadıkça, bu talimatları takip ediniz.

İlacınızı zamanında almayı unutmayınız.

Doktorunuz EXFORGE ile tedavinizin ne kadar süreceğini size bildirecektir.

Tedaviyi erken kesmeyiniz, çünkü EXFORGE tedavisini durdurmak hastalığınızın daha kötüye gitmesine neden olabilir.

Eğer EXFORGE'un etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla EXFORGE kullandıysanız:

EXFORGE'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

EXFORGE'u kullanmayı unutursanız

İlacınızı almayı unutursanız, unuttuğunuzu fark eder etmez bu dozu alınız ve sonraki dozu her zamanki saatte alınız.

Eğer, ilacınızı almayı unuttuğunuzu fark ettiğinizde, sonraki dozun saati yaklaşmış ise, o zaman unuttuğunuz dozu atlayınız.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

EXFORGE ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler

Doktorunuz tarafından belirtilmedikçe, tedaviyi durdurmayınız. Çünkü EXFORGE tedavisini durdurmak hastalığınızın daha kötüye gitmesine neden olabilir.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi EXFORGE'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Çok yaygın	:10 hastanın en az 1'inde görülebilir.
Yaygın	:10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan	:100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek	:1.000 hastanın birinden az görülebilir.
Çok seyrek	:10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Sıklığı bilinmeyen	:Eldeki veriler ile belirlenemeyecek kadar az hastada görülebilir.

Aşağıdakilerden biri olursa, EXFORGE'u kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Döküntü, kaşıntı, yüzde, dudaklarda veya dilde şişlik, nefes almada güçlük, düşük kan basıncı (bayılma hissi, sersemlik) gibi belirtilerle seyreden alerjik reaksiyon.

Bunların hepsi çok ciddi yan etkilerdir.

Eğer bunlardan biri sizde mevcut ise, sizin EXFORGE'a karşı ciddi alerjiniz var demektir. Acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

EXFORGE'un kullanılması sonucunda aşağıda belirtilen yan etkiler ortaya çıkabilir:

Yaygın:

- Grip,
- Burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı ve yutkunma sırasında rahatsızlık,
- Kan potasyum seviyesinde azalma (hipokalemi),
- Baş ağrısı,
- Kollarda, ellerde, bacaklarda, ayak bilekleri ve ayaklarda şişme,
- Yorgunluk, güçsüzlük,
- Yüzde ve/veya boyunda kızarma ve sıcak basması,
- Ödem, çukur ödem (parmakla üzerine bastırıldığı zaman geçici çukurluk meydana getiren ödem), yüz ödemi

Yaygın olmayan:

- İştahsızlık
- Kan kalsiyum seviyesinde artış (hiperkalsemi),
- Kan lipid seviyesinde artış (hiperlipidemi),
- Kan ürik asit seviyesinde artış (hiperürisemi),
- Kan sodyum seviyesinde azalma (hiponatremi),
- Koordinasyon bozukluğu,
- Baş dönmesi,
- Uyuklama,
- Görme kaybı,
- Yutak ile gırtlak arası bölgede ağrı,
- Karında rahatsızlık hissi,
- Sersemlik,
- Bulantı ve karın ağrısı,

- Ağız kuruluğu,
- Uyuşukluk, ellerde ve ayaklarda karıncalanma veya uyuşma,
- Kişinin çevresinin veya kendisinin düzensiz ve hızla döndüğünü hissetmesi (vertigo),
- Çarpıntı dahil kalbin hızlı atması,
- Ayağa kalkınca başlayan sersemlik,
- Öksürük,
- İshal,
- Kabızlık,
- Ciltte döküntü, kızarıklık,
- Eklemlerde şişme,
- Sırt ağrısı,
- Eklemlerde ağrı

Seyrek:

- Huzursuzluk (Anksiyete),
- Kulak çınlaması,
- Bayılma,
- Normalden fazla miktarda idrar atılımı ya da sık idrara çıkma ihtiyacı,
- Ereksiyon sağlayamama ve sürdürememe,
- Ağırılık hissi,
- Sersemlik, baş dönmesi gibi belirtilerle ortaya çıkan düşük kan basıncı,
- Aşırı terleme,
- Ciltte yaygın döküntü,
- Kaşıntı,
- Kaslarda spazm,
- Görme bozukluğu,
- Aşırı duyarlılık

Amlodipin

Bu ilacı aldıktan sonra aşağıdaki çok seyrek görülen, ciddi advers etkilerden biri görüldüğünde acilen doktorunuza başvurunuz:

- Ani hırlama, göğüs ağrısı, nefes darlığı veya nefes almada güçlük.
- Göz kapakları, yüz ve dudaklarda şişme.
- Dil ve boğazda, ciddi nefes alma güçlüğüne neden olan şişme.
- Ciltte döküntü, kurdeşen, tüm vücutta deride kızarma, şiddetli kaşıntı, kabarma, ciltte soyulma ve şişme, mukoz membranlarda iltihaplanma (enflamasyon) (Steven-Johnson Sendromu) veya diğer alerjik reaksiyonları içeren şiddetli cilt reaksiyonları.
- Kalp krizi, amormal kalp atımı.
- Şiddetli karın ve sırt ağrısına eşlik eden kişinin kendisini iyi hissetmemesine neden olan pankreas iltihabı.

Aşağıda yer alan yan etkiler raporlanmıştır. Bu sorunlardan herhangi birini yaşarsanız veya bunlar bir haftadan uzun sürerse, doktorunuzla iletişime geçmelisiniz.

Yaygın:

- Baş dönmesi,
- Baş ağrısı,
- Karında rahatsızlık hissi,

- Yorgunluk,
- Ödem,
- Sersemlik,
- Uyuklama,
- Palpitasyon (kalp atışının hissedilmesi, çarpıntı),
- Kızarma,
- Eklemlerde şişlik (ödem),
- Karın ağrısı,
- Bulantı

Yaygın olmayan:

- Ruh halinde değişiklikler,
- Endişe hali,
- Ciltte karıncalanma hissi,
- Nefes almada güçlük,
- Bağırsak alışkanlığında değişiklikler,
- İshal,
- Ağız kuruluğu,
- Deride kızarıklık ve döküntü,
- Işığa duyarlılık,
- Eklemlerde ağrı,
- Sırt ağrısı,
- Yorgunluk, güçsüzlük,
- Rahatsızlık hissi,
- Halsizlik,
- Kalple ilişkili olmayan göğüs ağrısı,
- Ağırılıkta artış veya düşüş,
- Depresyon,
- Uykusuzluk,
- Titreme,
- Tad almada bozukluk,
- Bayılma,
- Ağrı hissi kaybı,
- Görme bozukluğu,
- Görme kaybı,
- Kulakta çınlama,
- Düşük kan basıncı,
- Burun kanalının iltihaplanmasından kaynaklanan hapşırma/burun akıntısı (rinit),
- Hazımsızlık,
- Kusma (bulantı),
- Saç dökülmesi,
- Terlemede artış,
- Ciltte kaşıntı,
- Deri renginde bozulma,
- İdrar yapmada bozukluk,
- Gece idrara çıkma ihtiyacında artış,
- İdrara çıkma sayısında artış,

- Ereksiyonu sürdürmede güçlük,
- Erkeklerde memelerde rahatsızlık veya büyüme,
- Ağrı,
- İyi hissetmeme,
- Kas ağrısı,
- Kaslarda kramp,
- Ağırlıkta artma veya azalma.

Seyrek:

- Kafa karışıklığı

Çok seyrek:

- Beyaz kan hücresi sayısında azalma,
- Kan pulcuklarında alışılmadık morarma veya kolayca kanamaya yol açabilecek azalma (kırmızı kan hücresi hasarı),
- Yüksek kan şekeri (hiperglisemi),
- Aşırı duyarlılık,
- Pankreas iltihanı (pankreatit),
- Bacaklarda huzursuzluk, ağırlık hissi (periferik nöropati),
- Kalp ritminde bozukluk,
- Öksürük,
- Özellikle yüz ve boğazda şişme (olası anjiyoödem semptomları),
- Ani ve ezici göğüs ağrısı (olası miyokard enfarktüsü semptomları),
- Döküntü, deride kızarıklık, dudaklar, gözler veya ağızda kabarcıklar, deride soyulma (olası eritema multiforme semptomları),
- Ciltte döküntü,
- Kırmızı deri, dudaklar, gözler veya ağızda kabarcıklar, deride soyulma, ateş (olası Steven Johnson Sendromu semptomları),
- Vücudun herhangi bir bölgesinde, özellikle dudaklarda, göz kapaklarında ve genital bölgede görülen, cilt altı dokusu ödemi (Quincke ödemi),
- Diş etlerinin şişmesi,
- Karında şişkinlik (gastrit),
- Anormal karaciğer fonksiyonu,
- Karaciğerde enflamasyon (iltihaplanma) (hepatit),
- Ciltte sararma (sarılık),
- Karaciğer enzimlerinde bazı tıbbi testleri etkileyebilecek artış,
- Kas geriliminde artma,
- Kan damarlarında, genelde cilt döküntüleriyle birlikte görülen, enflamasyon (iltihaplanma),
- Işığa karşı hassasiyet,
- Uzuvlarda sertlik, titreme ve/veya hareket bozuklukları.

Bilinmiyor:

- Hareket bozuklukları (ekstrapiramidal sendrom)

Valsartan:

Yaygın olmayan:

- Kişinin çevresinin veya kendisinin düzensiz ve hızla döndüğünü hissetmesi (vertigo),
- Öksürük,
- Karında rahatsızlık hissi ve üst karında ağrı,
- Yorgunluk

Sıklığı bilinmeyen:

- Aşırı duyarlılık,
- Kanda azalmış hemoglobin ve hematokrit,
- Kırmızı kan hücrelerinde azalma,
- Kan pulcuklarında ve beyaz kan hücrelerinde azalma,
- Kanda kreatinin artışı,
- Enfeksiyona bağlı olarak ateş, boğaz ağrısı ve ağız yaraları,
- Damar iltihabı,
- Kendiliğinden meydana gelen kanama ya da morarma,
- Yüksek kan potasyum seviyesi,
- Anormal karaciğer test sonuçları,
- Böbrek fonksiyonlarında azalma ve böbrek fonksiyonlarında ciddi azalma,
- Özellikle yüz ve boğazda şişlik,
- Kas ağrısı
- Döküntü, morumsu-kırmızı lekeler,
- Ateş,
- Kaşınma,
- Alerjik reaksiyon,
- Deride kabarma (büllöz dermatit belirtisi).

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz .

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. EXFORGE'un Saklanması

EXFORGE'u çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

EXFORGE'u 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra EXFORGE'u kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz EXFORGE'u kullanmayınız.

Ruhsat sahibi: Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy –İSTANBUL

Üretim yeri:

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy –İSTANBUL

Bu kullanma talimatı .././... tarihinde onaylanmıştır.