

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALTAN-A 5 mg/160 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Amlodipin besilat .....6,935 mg (5 mg amlodipin baza eşdeğer)

Valsartan .....160 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASOTİK FORM

Film tablet

Kahverengimsi sarı renkli, modifiye oblong, bikonveks film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

VALTAN-A,

- 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, VALTAN-A ile kombinasyon tedavisine geçebilir.

#### 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 VALTAN-A 'ya geçebilirler.

Hangi dozda VALTAN-A 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.

VALTAN-A, aç veya tokken alınabilir. VALTAN-A 'nın bir miktar su ile alınması önerilir.

**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 VALTAN-A kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

**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 VALTAN-A kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle VALTAN-A 'nın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda (65 yaş veya üzeri) veya genç hastalarda kombinasyonun her iki bileşeni de eşit düzeyde iyi tolere edilebildiğinden, başlangıç dozunda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

### **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,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>] ve diyaliz hastalarında,
- Tip 2 diyabetli hastalarda aliskiren ile anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB'ler)-valsartan dahil- veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ'ler) eşzamanlı kullanılmasından (bkz. Bölüm 4.5).
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar:

Plasebo kontrollü çalışmalarda, komplikasyonsuz hipertansiyonu olan ve 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. VALTAN-A uygulamadan önce bu durumun düzeltilmesi ya da tedavinin başında yakın tıbbi takip önerilir.

VALTAN-A 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 hastalarda:

Tek taraflı veya çift taraflı renal arter stenozu olan, soliter böbrekte stenoz görülen hastalarda kan üresi ve serum kreatinini artabileceğinden, VALTAN-A 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<sup>2</sup>) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde potasyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Şiddetli renal bozukluğu (GFR <30 mL/dak) olan hastalarda aliskiren ile birlikte ARB - valsartan dahil- ve ADEİ kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalar:

Bugüne kadar, geçmişte böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda güvenli amlodipin/valsartan kombinasyonu kullanımıyla ilgili deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Valsartan, daha çok değişmeden safra yoluyla elimine edilirken, amlodipin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olmaktadır. VALTAN-A, 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.

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. VALTAN-A 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 etiolojiye 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-sürelili, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliğindeki kötüleşme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen amlodipin, pulmoner ödem bildirimlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

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 kardiyomiyopati olan hastalarda

Tüm diğer vazodilatörlerle olduğu gibi, aort ya da mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati şikâyeti bulunan hastalarda amlodipin kullanılırken özel dikkat gösterilmelidir.

İkili Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) Blokajı

Valsartanı da içeren ARB 'ler, ADEİ 'ler veya aliskiren gibi RAS 'yi bloke eden diğer ajanlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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

Laboratuvar bulguları:

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

CYP3A4 inhibitörleri:

Yaşlı 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 eş zamanlı olarak uygulanması, simvastatin maruziyetinde tek başına simvastatine kıyasla % 77'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozunun günde 20 mg ile kısıtlanması önerilmektedir.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar:

Diğer:

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

Valsartan ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları önerilmeyenler:

Lityum:

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

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

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

ARB 'ler, ADEİ 'ler veya aliskiren ile ikili Renin-Anjiyotensin-Sistemi (RAS) blokajı:

Valsartanın da dahil olduğu ARB'lerin RAS üzerinde etkiye sahip diğer ajanlarla eşzamanlı kullanımı, monoterapiye kıyasla hipotansiyon, hiperkalemi ve renal fonksiyonda değişiklikler açısından artmış bir insidansla ilişkilendirilmiştir. VALTAN-A ve RAS'yi etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, renal fonksiyon ve elektrolit takibi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli renal bozukluğu (GFR <30 mL/dak) olan hastalarda aliskiren ile birlikte ARB - valsartan dahil- ve ADEİ kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Tip 2 diyabetli hastalarda aliskiren ile birlikte ARB -valsartan dahil- ve ADEİ kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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

Kombinasyon kullanımla yaygın görülen ilaç etkileşimleri:

Amlodipin/valsartan kombinasyonu 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.



**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, VALTAN-A da 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.

Gebe kadınlar kazayla valsartan aldıklarında spontan düşük, oligohidramnios ve yeni doğanda 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 VALTAN-A 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 VALTAN-A kullanmamaları ya emzirmeyi bırakmaları ya da tedaviyi kesmeleri gerekmektedir.

### **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 makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Valsartan/amlodipin kombinasyonunun 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.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit, influenza.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Anksiyete.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı.

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

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu.

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo.

Seyrek: Tinnitus.

### **Kardiyak 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: Diyare, bulantı, 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, fatig, kızarma, asteni, sıcak basması.

### **Genito-üriner sistem bozuklukları**

Seyrek: Eretil disfonksiyon.

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 yasayan hastaların %'si	ödem	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, valsartan/amlodipin kombinasyonunun 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 olmayan advers olaylar: kusma, alopesi, değişen bağırsak alışkanlıkları, dispepsi, dispne, rinit, gastrit, gingiva hiperplazisi, jinekomasti, hiperglisemi, empotans, idrar yapma sıklığında artış, idrar çıkma bozukluğu, noktüri lökopeni, keyifsizlik, ruh halinde değişiklikler, miyalji, periferik nöropati, pankreatit, hepatit, trombositopeni, vaskülit, anjiyoödem ve eritema multiforme, şaşılık, uykusuzluk, titreme, hipoestezi, disguzi, kellik, purpura, deri renginde bozulma, ışığa duyarlılık, kas ağrısı, ağrı, halsizlik, göğüs ağrısı, kilo kaybı, kilo artışı olmuştur.

Çok seyrek görülen advers olaylar olarak kolestatik sarılık, AST ve ALT enzimlerinde artış, purpura, deri döküntüsü, kaşıntı, 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.

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 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: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Amlodipin/valsartan kombinasyonu 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 respiratuvar 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.

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

VALTAN-A, 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:**

VALTAN-A'nın 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 düşüŖlere 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 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 bradikinin ya da P maddesinde artış olmadığı için, anjiyotensin II antagonistlerinin öksürük ile ilişkili olma olasılığı yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, kuru öksürük sıklığı bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlere kıyasla valsartan ile tedavi edilen hastalarda anlamlı biçimde ( $p < 0.05$ ) daha düşük olmuştur (sırasıyla % 7.9'a karşı % 2.6). ADE inhibitörü tedavisi sırasında kuru öksürük öyküsü olan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, valsartan alan çalışma deneklerinin %19.5'i ve bir tiyazid 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 amlodipin ve valsartan kombinasyonu 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  $\geq 95$  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 besilat/valsartan kombinasyonu, diyastolik kan basıncı  $\geq 95$  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 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 amlodipin/valsartan kombinasyonu, 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.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, ayrıca diyastolik kan basıncı  $\geq 110$  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 kombinasyonun etkisi bir yıl süresince devam etmiştir. Amlodipin/valsartan kombinasyonun 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.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

VALTAN-A, oral olarak verildikten sonra, valsartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 3 ve 6-8 saat sonra ulaşılmaktadır. VALTAN-A '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.

### 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:

Intravenöz 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 VALTAN-A 'ya 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-föetal 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 karsinogenisite kanıtları elde edilmemiştir.

**Amlodipin:**

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

10 mg/kg/güne (50 kg'lık hasta ağırlığına dayalı olarak mg/m<sup>2</sup> 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 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 karsinogenisite için ayrı ayrı test edilmiş ve negatif bulgular elde edilmiştir.

**Valsartan:**

Valsartan mutajenisite, klastojenisite, üreme performansı ve karsinogenisite için ayrı ayrı test edilmiş ve negatif bulgular elde edilmiştir. 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<sup>2</sup> 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 görülmektedir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarında (Kısım II) sıçanlarda  $\geq 200$  mg/kg/günlük valsartan dozlarında ve tavşanlarda  $\geq 10$  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 döllerinde bir miktar azalmış sağkalım oranı ve bir miktar gelişim gecikmesi göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin Selüloz (Avicel pH 112)  
Mikrokristalin Selüloz (Avicel pH 101)  
Krospovidon (Polyplasdone XL)  
Magnezyum Stearat  
Kolloidal Silikon Dioksit  
HPMC 2910/Hipermeloz 6 cP (E464)  
Talk (E553b)  
Demir Oksit Sarı (E172)  
Demir Oksit Kırmızı (E172)  
Makragol/PEG 8000  
Titanyum Dioksit (E171)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'deki oda sıcaklığında saklayınız.



### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Kutuda; OPA/Al/PVC-Al blisterde, 28 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 Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece /İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/619

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.08.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**