

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBİSAR 5 mg/160 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Sarımsı-kahverengi renkli, oblong, bikonveks, bir yüzünde '160' diğer yüzünde '5' yazılı film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COMBİSAR,

- 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, COMBİSAR ile kombinasyon tedavisine geçebilir.

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 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 COMBİSAR'a geçebilirler.

Hangi dozda COMBİSAR 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.

COMBİSAR, aç veya tokken alınabilir. COMBİSAR'ın 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 COMBİSAR kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği ya da safra obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kolestazı olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır (bkz. bölüm 4.4.). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde COMBİSAR kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle COMBİSAR'ın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar:

Plasebo kontrollü çalışmalarda, komplikasyonsuz hipertansiyonu olan ve amlodipin/valsartan 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. COMBİSAR uygulamadan önce bu durumun düzeltilmesi ya da tedavinin başında yakın tıbbi takip önerilir.

COMBİSAR 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.

Beta-blokör kullanımının bırakılması:

Amlodipin bir beta-blokör değildir ve bu nedenle aniden beta-blokör kullanımının bırakılmasının yaratacağı tehlikelere karşı koruyucu değildir. Beta-blokör kullanımı, dozun kademeli bir şekilde azaltılması ile bırakılmalıdır.

Renal arter stenozu:

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

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

Böbrek yetmezliği:

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

Böbrek transplantasyonu:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

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:

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

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

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

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

Laboratuvar bulguları:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

CYP3A4 inhibitörleri:

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

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

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

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar:

Diğer:

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

Valsartan ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları önerilmeyenler:

Lityum:

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

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

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

Birlikte kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

Seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (3 g/gün) dahil olmak üzere steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve seçici olmayan NSAİİ'ler:

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

Diğer:

Valsartan 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:

COMBİSAR 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

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

COMBİSAR gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3.).

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

Gebe kadınlar kazayla valsartan aldıklarında spontan düşük, oligohidramnios ve yenidoğanda böbrek disfonksiyonu bildirilmiştir. RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi COMBİSAR da gebelik sırasında (bkz. Bölüm 4.3) ya da gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. RAAS üzerinde etkili olan herhangi bir ilacı reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar. Eğer tedavi sırasında gebelik saptanırsa COMBİSAR mümkün olan en kısa sürede bırakılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneđi/Fertilite

Üreme yeteneđi üzerine etkisi bilinmemektedir.

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

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasıyla dizilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit, influenza.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Anksiyete.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başağrısı.

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

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo.

Seyrek: Tinnitus.

Kardiyak 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 bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem şişmesi, sırt ağrısı, artralji.

Seyrek: Kas spazmı, ağırlık hissi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Pollakiüri, poliüri.

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: Erektile 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 ödem yaşayan hastaların %'si		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin	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, peripherel 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, amlodipin/valsartanın da potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Amlodipin:

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

Yaygın olarak gözlemlenen advers olay kusma olmuştur.

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

Seyrek olarak görülen yan etkiler; Aritmi, miyokard infarktüsü ya da artmış anjina riski: Özellikle şiddetli obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda doz artırıldığında ya da kalsiyum kanal blokörü tedavisine başlandığı zaman seyrek olarak anjina ya da akut miyokard infarktüsü sıklığında, süresinde ve şiddetinde artış gelişmiştir. Ayrıca kalsiyum kanal blokörü tedavisi ile aritmi de (ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere) bildirilmiştir. Bu istenmeyen etkiler altta yatan hastalığın doğal hikayesinden ayırt edilmeyebilir.

Çok seyrek görülen advers olaylar olarak kolestatik sarılık, AST ve ALT enzimlerinde artış, purpura, deri döküntüsü ve kaşıntı gelişebilir. Ekstrapiramidal sendromun istisnai durumları raporlanmıştır.

İskemik olmayan bir etiyolojiye sahip NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipin ile uzun süreli, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE-2), plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetmezliğinin kötüleşme sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen amlodipin, pulmoner ödem bildirimlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Valsartan:

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

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

Sıklığı bilinmeyen advers olaylar olarak, hemoglobin düzeyinde düşüş, hematokrit düzeyinde düşüş, nötropeni, trombositopeni, serum potasyum düzeyinde artış, serum bilirubin düzeyinde artışı da içeren karaciğer fonksiyon değerlerinin yükselmesi, böbrek yetmezliği ya da bozukluğu,

serum kreatininde yükselme, anjiyoödem, miyalji, vaskülit, serum hastalığını da içeren aşırı duyarlılık gelişebilir.

Valsartan ile tedavi edilen hastaların %1.9'una karşılık bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastaların %1.6'sında nötropeni gözlenmiştir.

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

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

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Amlodipin/valsartan 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 vazodilatasyona ve refleks taşikardiye neden olabilir. Fatal sonuçla birlikte şoku da içeren belirgin ve potansiyel olarak uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

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

COMBİSAR, 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:

COMBİSAR'ın 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.

Valsartan:

Valsartan, oral olarak aktif, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Selektif olarak, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT_1 reseptör alttipi üzerinde etkili olur. Valsartan ile AT_1 reseptörü blokajının ardından artan plazma anjiyotensin II düzeyleri, AT_1 reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünen bloklanmamış AT_2 reseptörünü uyarabilir. Valsartan, AT_1 reseptöründe herhangi bir kısmi agonist aktivite oluşturmaz ve AT_2 reseptörüne kıyasla AT_1 reseptörü için daha güçlü bir afiniteye (yaklaşık 20.000 kat) sahiptir.

Valsartan, anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye dönüştüren, bradikinini degrade eden ve aynı zamanda kininaz II olarak da bilinen ADE'yi inhibe etmez. ADE üzerinde etki olmadığı ve bradikininin ya da P maddesinde artış olmadığı için, anjiyotensin II antagonistlerinin öksürük ile

ilişkili olma olasılığı yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, kuru öksürük sıklığı bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlere kıyasla valsartan ile tedavi edilen hastalarda anlamlı biçimde ($p < 0.05$) daha düşük olmuştur (sırasıyla % 7.9'a karşı % 2.6). ADE inhibitörü tedavisi sırasında kuru öksürük öyküsü olan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, valsartan alan çalışma deneklerinin % 19.5'i ve bir tiyazid diüretigi alanların % 19'u öksürük yaşarken, bu oran bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlerde % 68.5 olmuştur ($p < 0.05$). Valsartan kardiyovasküler düzenleme açısından önemli olduğu bilinen başka hormon reseptörlerine veya 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.

Amlodipin/Valsartan:

İki plasebo kontrollü çalışmada, 1.400'ün üzerinde hipertansif hasta günde bir kez amlodipin/valsartan almıştır. Kombinasyonun tek bir dozunun antihipertansif etkisi 24 saat boyunca sürmüştür. Hafiften ortaya değişen düzeyde komplikasyonu olmayan esansiyel hipertansiyonlu erişkinler (oturur durumda ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 95 ve < 110 mmHg) katılmıştır. Yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalar (kalp yetmezliği, tip I ve zayıf kontrol altında tip II diyabet ve bir yıl içinde miyokard infarktüsü ya da inme öyküsü) hariç tutulmuştur. Amlodipin ve valsartan kombinasyonu terapötik doz aralığında kan basıncında dozla ilişkili additif azalma sağlamaktadır. Kombinasyonun tek bir dozunun antihipertansif etkisi 24 saat süreyle devam etmiştir.

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, ayrıca diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ve < 120 mmHg olan 130 hipertansif hastanın katıldığı bir aktif kontrollü çalışmada çalışılmıştır. Bu çalışmada (başlangıç kan basıncı 171/113 mmHg) 5 mg/160 mg'lık bir amlodipin/valsartan 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/valsartanın etkisi bir yıl süresince devam etmiştir. Amlodipin/valsartanın 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, 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

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

Amlodipin

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/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'tür. Valsartan, çoklu ekspanansiyel eksilme kinetiği göstermektedir ($t_{1/2}$ alfa <1 saat ve $t_{1/2}$ beta yaklaşık 9 saat). Tok ve aç gruplardaki doz sonrası 8 saatlik plazma valsartan konsantrasyonları benzer olsa da, gıdalar, valsartan maruziyetini (EAA ile ölçüldüğü üzere) yaklaşık % 40 ve doruk plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) yaklaşık % 50 azaltmaktadır. Bununla birlikte, bu EAA azalmasına terapötik etkide klinik açıdan anlamlı bir azalma eşlik etmez ve bu nedenle valsartan aç ya da tok verilebilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/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 ölçülür) arasında belirgin bir ilişki yoktur. Bu nedenle, hafiften ortaya değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan hastalar alışılmış başlangıç dozunu alabilirler (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4.).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon (18 yaşından küçükler):

Pediyatrik popülasyona ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

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

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

Yaş, cinsiyet ve ırk:

Yaş, cinsiyet ve ırk COMBİSAR'a yanıtı etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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 mutajenisite, klastojenisite veya karsinojenisite kanıtları elde edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek Tablet

Prejelatinize Nişasta (Nişasta 1500)

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 200LM)

Krosprovidon Tip A

Magnezyum stearat

Kaplama

Hidroksi propilmetil selüloz

Poli etilen glikol

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al 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

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

34398 Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

246/92

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ