

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROVALPİN® 5 mg/160 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Maddeler:

Amlodipin besilat	6.94 mg (5 mg amlodipine eşdeğer)
Valsartan	160 mg

Yardımcı maddeler:

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

Koyu sarı renkli, oval, bikonveks, film tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik Endikasyonlar

ROVALPİN,

- 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 basıncını kontrolü sağlanamayan bir hasta, ROVALPİN 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 ROVALPİN'e geçebilirler.

Hangi dozda ROVALPİN 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.

ROVALPİN, aç veya tokken alınabilir. ROVALPİN'in 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 ROVALPİN 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 ROVALPİN kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle ROVALPİN'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş veya üzeri) veya daha genç hastalarda kombinasyonun her iki bileşeni de eşit derecede 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 m²] ve diyaliz hastalarında,
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus (Tip 2 diyabet) veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4 ve 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 besilat + 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. ROVALPİN uygulamadan önce bu durumun düzeltilmesi ya da tedavinin başında yakın tıbbi takip önerilir.

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

Hiperkalemi:

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

Renal arter stenozu olan hastalar:

Tek taraflı veya çift taraflı renal arter stenozu olan, soliter böbrekte stenoz görülen hastalarda kan üresi ve serum kreatinini artabileceğinden, ROVALPİN 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 amlodipin besilat + valsartan kullanımıyla ilgili deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

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

Duyarlı kişilerde özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskiren ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler ya da ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz.Bölüm 4.3).

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

Amlodipin besilat + 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 ürünlerle ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 (sarı kantaron)):
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.

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 inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanım sırasında serum lityum düzeylerinin dikkatlice takip edilmesi önerilir. Ayrıca bir diüretik de kullanılıyor ise, lityum toksisitesi riskinin ROVALPİN 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 kullanımı:

ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Birlikte kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

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

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

Taşıyıcılar:

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

Diğer:

Valsartan 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:

ROVALPİN 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, ROVALPİN de gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz., Bölüm 4.3).

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

Anjiyotensin II antagonistlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, fetüs için bir risk olduğu göz ardı edilemez, ikinci 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.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Amlodipin besilat + valsartanın 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık gurubu 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 hastalıkları

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, eksanterm, 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: 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 (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 istatistiksel 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, ROVALPIN'in de potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Amlodipin:

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

Amlodipin klinik çalışmaları oldukça değişken koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilaca ilişkin klinik çalışmalarda gözlenen advers deneyim oranları diğer ilaca ilişkin klinik çalışmalardaki oranlarla doğrudan 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Amlodipin besilat + 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 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 kanal blokajının etkilerinin tersine çevrilmesinde faydalı olabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu :Anjiyotensin II antagonistleri (valsartan), dihidropiridin türevleriyle (amlodipin) kombinasyonlar

ATC kodu : C09DB01

ROVALPİN, 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:

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

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozlarda uygulandıktan sonra, amlodipin, ayakta ve yatar pozisyondaki kan basıncında azalmaya neden olan bir vazodilatasyon oluşturur. Kronik dozlamada, kan basıncındaki bu düşüslere 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 alt tipi 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, bradikininini 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 diüretigi alanların % 19'u öksürük yaşarken, bu oran bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlerde % 68.5 olmuştur ($p < 0.05$). Valsartan kardiyovasküler düzenleme açısından önemli olduğu bilinen başka hormon reseptörlerine ya da iyon kanallarına bağlanmaz ya da onları bloke etmez.

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

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

Valsartanın, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA sınıf II-IV) hastane yatışlarını anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bir ADE inhibitörü ya da bir beta 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 ROVALPİN 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.

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 Amlodipin besilat/valsartan 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 besilat/valsartan, 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 besilat/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 besilat/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 besilat/valsartan'ın etkisi bir yıl süresince devam etmiştir. Amlodipin besilat/valsartan'ın 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 besilat/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

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

Bivotransformasyon:

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. Tok ve aç gruplardaki doz sonrası 8 saatlik plazma valsartan konsantrasyonları benzer olsa da, gıdalar, valsartan maruziyetini (EAA ile ölçüldüğü üzere) yaklaşık % 40 ve doruk plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) yaklaşık % 50 azaltmaktadır. Bununla birlikte, bu EAA azalmasına terapötik etkide klinik açıdan anlamlı bir azalma eşlik etmez ve bu nedenle valsartan aç ya da tok verilebilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Valsartan, yüksek düzeyde dönüşüme uğramaz ve dozun sadece %20'si metabolit olarak saptanır. Plazmada, düşük konsantrasyonlarda olmak üzere (valsartan EAA değerinin %

10'unundan az) bir hidroksi metaboliti saplanmışdır. 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.

Gerivatrik 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 ROVALPİN'e 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 ureter, malforme sternebra ve kemikleşmemiş ön pati falanksları not edilmiştir. Dilate ureter 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 güvenilirlik 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/m² bazında 10 mg'lık maksimum önerilen insan dozunun 8 katı) varan dozlarda amlodipin ile tedavi edilen sıçanların fertilesi 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 güvenilirlik çalışmasında, insanlarda terapötik dozlarda valsartan kullanımını engelleyecek bulgular tespit edilmemiştir. Klinik öncesi güvenilirlik 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/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 benzer

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Krosprovidon Tip A (Poliplasdon XL)
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Magnezyum stearat
HPMC 6 Cp- anycoat- C AN6
Talk,
Poliyeten glikol 400
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/PVDC-Alu folyo blister ambalajda, 28 adet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş
Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3 Bağcılar-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/193

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ