KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOFİX PLUS 10 mg/160 mg/12.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amlodipin besilat	13,87 mg (10 mg amlodipine eşdeğer bazda)
Valsartan	160 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)	5,4 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Açık sarı renkli, modifiye oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CARDOFİX PLUS, esansiyel hipertansiyon tedavisinde amlodipin ya da valsartan kullanıp yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen CARDOFİX PLUS dozu tercihen sabahları alınmak suretiyle günde bir tablettir.

CARDOFİX PLUS'a geçmeden önce hastalar eş zamanlı alınan tekli bileşenlerin stabil dozlarında kontrol edilmelidirler. CARDOFİX PLUS dozuna geçiş, kombinasyonun münferit bileşenlerinin dozlarına dayanmalıdır.

CARDOFİX PLUS için önerilen maksimum doz 10 mg/320 mg/25 mg'dır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:
CARDOFİX PLUS yemekle birlikte veya tek başına alınabilir. Tabletler günün aynı saatinde ve tercihen sabahları, bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. İlacın greyfurt ve greyfut suyu ile alımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği: Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle, CARDOFİX PLUS anürisi olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.3) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı GFR < 30 ml/dk/1,73 m^2) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 4.4. ve 5.2). Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği: Valsartan bileşeni nedeniyle, CARDOFİX PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kolestazın eşlik etmediği hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, önerilen maksimum doz 80 mg valsartandır ve dolayısıyla, CARDOFİX PLUS bu hasta grubu için uygun değildir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Hafif ile orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin dozu önerileri belirlenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan uygun hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) CARDOFİX PLUS'a geçiş yapılırken sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı: Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, özellikle maksimum dozda, CARDOFİX PLUS'ın kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum CARDOFİX PLUS dozunda, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon: Esansiyel hipertansiyon endikasyonu için pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı hastalar) CARDOFİX PLUS'ın kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum CARDOFİX PLUS dozunda, yaşlı hastalarda daha sık yapılan kan basıncı takibi de dahil olmak üzere dikkatli olunması önerilmektedir, çünkü bu hasta popülasyonundaki mevcut veriler sınırlıdır. Uygun yaşlı hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) CARDOFİX PLUS'ye geçiş yapılırken amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

CARDOFİX PLUS, aşağıdaki durumlar/hastalarda kontrendikedir.

- Etkin maddeler amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazide, diğer sülfonamid türevlerine, dihidropiridin türevlerine veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebelikte kontrendikedir.
- Karaciğer yetmezliği, biliyer siroz veya kolestaz,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30 ml/dak/1,73 m^2], anüride ve diyaliz hastalarında,
- CARDOFİX PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1),
- İnatçı hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemi,
- Şiddetli hipotansiyon,
- Şok (kardiyojenik şok dahil).
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (ör. hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve ileri seviye aortik stenoz),
- Akut miyokard enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetersizliği.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipertansif krizde amlodipinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

<u>Sodyum ve/veya hacim eksikliği olan hastalar:</u>
Orta ila ağır derecede komplike olmayan hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, maksimum dozda amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu (10 mg/320 mg/25 mg) ile tedavi edilen hastaların %1,7'sine karşı valsartan/hidroklorotiyazid (320 mg/25 mg) ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde, amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde ve hidroklorotiyazid/amlodipin (25 mg/10 mg) ile tedavi edilen

hastaların %0,2'sinde ortostatik hipotansiyon da dahil olmak üzere aşırı hipotansiyon görülmüştür.

Yüksek doz diüretik kullananlarda olduğu gibi ileri derecede sodyum ve/veya hacim eksikliği olan hastalarda amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. CARDOFİX PLUS, sadece önceden varolan sodyum ve/veya hacim açığı düzeltme yapıldıktan sonra kullanılmalıdır aksi takdirde tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Eğer amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile aşırı hipotansiyon meydana gelirse, hasta sırt üstü pozisyona getirilmeli ve gerekli olması halinde, intravenöz olarak bir normal salin infüzyonu verilmelidir. Kan basıncı stabil hale gelirse tedaviye devam edilebilir.

Serum elektrolit değişiklikleri:

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid:
Kontrollü amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu çalışmasında, valsartan 320 mg ve hidroklorotiyazid 25 mg'ın serum potasyumu üzerine karşılıklı etkileri birçok hastada birbirini yaklaşık olarak dengelemiştir. Diğer hastalarda, bir etki veya diğeri baskın olabilir. Olası elektrolit dengesizliğinin saptanmasına yönelik olarak uygun aralıklarla periyodik serum elektrolit düzeyi tayinleri yapılmalıdır.

Özellikle bozulmuş böbrek fonksiyonu, diğer tıbbi ürünler ile tedavi veya geçmişe ait elektrolit dengesizliği öyküsü olan hastalarda, olası elektrolit dengesizliğinin saptanması için uygun aralıklarla periyodik serum elektroliti ve potasyum tayini özellikle yapılmalıdır.

Valsartan:
Potasyum destekleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz katkıları veya potasyum düzeylerini arttırabilecek diğer tıbbi ürünler (örn., heparin) ile eşzamanlı kullanım önerilmemektedir. Uygun şekilde potasyum takibi yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazid:
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisi yalnızca hipokaleminin ve eşlik eden hipomagnezeminin düzeltilmesinden sonra başlamalıdır.

Tiyazid diüretikleri, yeni başlayan hiperkalemiyi hızlandırabilir ya da önceden mevcut hipokalemiyi şiddetlendirebilir. Tiyazid diüretikleri, örneğin tuz kaybettirici nefropatiler ve böbrek fonksiyonunun prerenal (kardiyojenik) bozukluğu gibi ilerlemiş potasyum kaybının bulunduğu koşullara sahip hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hidroklorotiyazid tedavisi sırasında hipokalemi gelişirse, potasyum dengesi stabil olarak düzelene kadar amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kesilmelidir.

Tiyazid diüretikleri, yeni başlayan hiponatremi ve hipokloremik alkalozu hızlandırabilir ya da önceden mevcut hiponatremiyi şiddetlendirebilir. İzole vakalarda nörolojik belirtilerin (bulantı, progresif oryantasyon bozukluğu) eşlik ettiği hiponatremi gözlemlenmiştir. Hidroklorotiyazid tedavisi ancak önceden var olan hiponatreminin düzeltilmesinden sonra başlatılmalıdır. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisi sırasında şiddetli veya hızlı hiponatremi gelişmesi durumunda, natremi normale dönene kadar tedavi kesilmelidir.

Tiyazid diüretikleri kullanmakta olan tüm hastalar, elektrolitlerin dengesizliği (özellikle de potasyum, sodyum ve magnezyum) açısından izlenmelidir.

Akut Solunum Toksisitesi
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, CARDOFİX PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:
Tiyazid diüretikleri, kronik böbrek hastalığı olanlarda azotemiyi tetikleyebilir. Amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında periyodik serum potasyumu, kreatinin ve ürik asit takibi önerilmektedir. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu şiddetli böbrek yetmezliği olan, anürisi olan veya diyalize giren hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Hafif ila orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalar için (GFR $\geq$ 30 ml/dak/1,73 m^2) amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu dozunun ayarlaması gerekmemektedir.

Renal arter stenozu:
Amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu tek taraflı ya da çift taraflı renal arter stenozu, tek böbreğinde stenozu olan hastalarda, hipertansiyon tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır; bu hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeyleri artabilir.

Böbrek nakli:
Bu zamana kadar, yeni bir böbrek nakli geçirmiş hastalarda amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonunun güvenli kullanımına ilişkin hiçbir deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Valsartan çoğunlukla safra yoluyla değişmeden elimine edilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipinin yarı ömrü uzar ve EAA değerleri daha yüksektir; doz önerileri oluşturulmamıştır. Kolestaz olmaksızın hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen maksimum doz 80 mg valsartandır ve bu nedenle amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu bu hasta grubu için uygun değildir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Anjiyoödem:
Valsartan ile tedavi edilen hastalarda larinks ve glottiste şişme, havayolu tıkanması ve/veya yüz, dudaklar, farenks ve/veya dilde şişme ile ortaya çıkan anjiyoödem bildirilmiştir; bu hastalardan bazılarında ADE inhibitörlerini de içeren başka ilaçlarla daha önce anjiyoödem gelişmiştir. Anjiyoödem gelişen hastada amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisi hemen kesilmeli ve amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu tekrar başlanmamalıdır.

Kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar:
Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak duyarlı bireylerde böbrek fonksiyonunda değişiklikler beklenebilir. Böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda (şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalar gibi) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör antagonistleri ile tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi, seyrek olarak da akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüm ile ilişkili bulunmuştur. Valsartan ile de benzer sonuçlar rapor

edilmiştir. Kalp yetmezliği olan ya da miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaların değerlendirilmesi daima böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesini de içermelidir.

İskemi dışı etiyolojiye sahip NYHA (New York Kalp Derneği Sınıflandırması) III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipine ilişkin uzun vadeli, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE-2), plaseboya kıyasla kalp yetmezliği kötüleşmesi insidansında hiçbir anlamlı fark olmamasına rağmen, amlodipin artmış pulmoner ödem bildirimleri ile ilişkili olmuştur.

Amlodipin de dahil olmak üzere kalsiyum kanal blokerleri, gelecekteki kardiyovasküler olay ve ölüm riskini artırabileceğinden, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, özellikle maksimum dozda (10 mg/320 mg/25 mg) dikkatli olunmalıdır çünkü bu hastalardaki mevcut veriler sınırlıdır.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer tüm vazodilatatörler ile olduğu gibi, mitral stenozu veya yüksek dereceli olmayan önemli aort stenozu olan hastalarda amlodipin kullanımında özellikle dikkatli olunması gerekmektedir.

Gebelik:
Gebelik sırasında Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerine (AIIRA'lar) başlanmamalıdır. Devam edilen AIIRA terapisi esansiyel olarak kabul edilmediği sürece, gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanılmak üzere belirlenmiş bir güvenlilik profiline sahip olan alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik tanısı koyulduğunda, AIIRA tedavisi hemen kesilmelidir ve uygun olması halinde, alternatif terapiye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Primer hiperaldosteronizm:
Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar anjiyotensin II antagonisti valsartan ile tedavi edilmemelidir çünkü bu hastaların renin-anjiyotensin sistemi aktif değildir. Dolayısıyla, amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu bu popülasyonda önerilmemektedir.

Sistemik lupus eritematozus:
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin sistemik lupus eritematozusu alevlendirdiği veya aktive ettiği bildirilmiştir.

Diğer metabolik bozukluklar:
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri glukoz toleransını değiştirebilir ve serum kolesterol, trigliserit ve ürik asit düzeylerini artırabilir. Diyabetik hastalarda, insülin veya oral hipoglisemik ajanların dozajının ayarlanması gerekli olabilir.

Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu semptomatik hiperürisemide kontrendikedir. Diğer diüretikler gibi hidroklorotiyazid de azalmış ürik asit klerensinden ötürü serum ürik asit seviyesini yükseltebilir veya hiperürisemiye yol açabilir veya hiperürisemiyi alevlendirebilir ve duyarlı bireylerde gutu tetikleyebilir.

Tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir ve kalsiyum metabolizmasının bilinen bozukluklarının olmadığı durumlarda serum kalsiyum düzeyinde aralıklı ve hafif yükselmeye neden olabilir. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu, hiperkalsemisi olan hastalarda kontrendikedir ve yalnızca önceden var olan hiperkalseminin düzeltilmesinden sonra kullanılmalıdır. Tedavi sırasında hiperkalsemi gelişirse amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kesilmelidir. Tiyazidlerle tedavi sırasında serum kalsiyum düzeyleri periyodik

olarak izlenmelidir. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidinin kanıtı olabilir. Tiyazidler paratiroid fonksiyonu testlerinin yürütülmesinden önce bırakılmalıdır.

Işığa karşı duyarlılık:
Tiyazid diüretikleri ile ışığa karşı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavi sırasında ışığa karşı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, tedavinin durdurulması önerilmektedir. Eğer diüretiğin yeniden uygulanması gerekli görülürse, güneşe veya yapay UVA'ya maruz kalan alanların korunması önerilmektedir.

Koroid efüzyonu, akut miyopi ve sekonder akut dar açılı glokom:
Bir sülfonamid olan hidroklorotiyazid, akut geçici miyop ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanan idiyosenkratik reaksiyonla ilişkilendirilmiştir. Semptomlar arasında görsel keskinlik azalmasının akut olarak başlaması veya göz ağrısı bulunmaktadır ve genellikle ilacın başlamasını takiben birkaç saat ila bir hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen dar açılı glokom, kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir.

Ana tedavi, hidroklorotiyazid tedavisinin bir an önce sonlandırılmasıdır. Göz içi basınç kontrol altına alınamadığı takdirde hemen tıbbi veya cerrahi tedavi gerekebilmektedir. Akut dar açılı glokom oluşumundaki risk faktörleri arasında sülfonamide veya penisiline karşı alerji öyküsü bulunmaktadır.

Genel:
Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerine karşı geçmişte aşırı duyarlılık göstermiş olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının alerjisi ve astımı olan hastalarda görülmesi daha olasıdır.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):
Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu dozunda, yaşlı hastalarda daha sık yapılan kan basıncı takibi de dahil olmak üzere dikkatli olunması önerilmektedir çünkü bu hasta popülasyonundaki mevcut veriler sınırlıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.
Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Melanom dışı cilt kanseri
Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Bağırsak anjiyoödemi:
Anjiyotensin Il reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir [CARDOFİX PLUS dahil] (bkz. bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin Il reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhisi konulursa, CARDOFİX PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile diğer tıbbi ürünlerin kullanıldığı hiçbir resmi çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, bu bölümde yalnızca münferit etkin maddeler için bilinen diğer tıbbi ürünlerle etkileşimlere ilişkin bilgiler sunulmaktadır.

Bununla birlikte, amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabildiğinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Valsartan ve hidroklortiyazid ile ilişkili:
Lityum:
Lityumun ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya tiyazitlerle eşzamanlı kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarda geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Lityum klerensi tiyazitlerle azaldığından, amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile lityum toksisitesi riskinin artabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, eşzamanlı kullanım sırasında lityum konsantrasyonlarının dikkatle izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Valsartan ile ilişkili:
Potasyum destekleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum düzeylerini artırabilecek diğer tıbbi ürünler:

Eğer potasyum düzeylerini etkileyen bir tıbbi ürünün valsartan ile kombine halde kullanımı gerekli kabul edilirse, potasyum plazma düzeyleri sıklıkla takip edilmelidir.

Amlodipin ile ilişkili:
Greyfurt ve greyfurt suyu:
Bazı hastalarda biyoyararlanımın artması sonucu kan basıncını düşürücü etkide artış olması nedeniyle, amlodipinin greyfurt ve greyfurt suyuyla birlikte alınması önerilmez.

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunması gerekenler:

Amlodipin ile ilişkili:
CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir):
Amlodipinin güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleriyle (proteaz inhibitörleri, azol antifungalleri, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) birlikte kullanılması amlodipin maruziyetinde önemli bir artışa neden olabilir. Bu farmakokinetik varyasyonların klinik çevirisi yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik izleme ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

CYP3A4 indükleyicileri (antikonvülsan ajanlar [örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampisin, *Hypericum perforatum* [St. John's wort])
Bilinen CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte uygulanması üzerine amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu nedenle, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, *hypericum perforatum*) ile eşzamanlı tedavi sırasında ve sonrasında kan basıncı izlenmeli ve doz düzenlemesi dikkate alınmalıdır.

Simvastatin
Çoklu doz 10 mg amlodipin ile 80 mg simvastatin eşzamanlı uygulaması tek başına uygulanmasına göre simvastatin maruziyetini %77 artırmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozunun günde 20 mg ile sınırlandırılması önerilir.

Dantrolen (infüzyon)
Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulanmasını müteakiben hiperkalemi ile ilişkili olarak ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiper kalemi riskinden dolayı, malign hipertermi ve malign hipertermi tedavisine duyarlı hastalarda, amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte uygulamadan kaçınılması önerilir.

Takrolimus:
Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimus kan düzeylerinde artış riski vardır. Takrolimusun toksisitesinden kaçınmak için, takrolimus ile tedavi edilen bir hastaya amlodipin uygulanması, takrolimus kan düzeylerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimus dozunun ayarlanmasını gerektirir

Valsartan ve hidroklorotiyazid ile ilişkili:
Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri (COX-2 inhibitörleri), asetilsalisilik asit (>3 g/gün) ve seçici olmayan NSAID'ler de dahil olmak üzere steroid dışı anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler):
NSAID'ler eşzamanlı olarak uygulandıklarında hem anjiyotensin II antagonistlerinin hem de hidroklorotiyazidin antihipertansif etkisini hafifletebilirler. Bunun da ötesinde, eşzamanlı amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ve NSAID kullanımı renal fonksiyonda kötüleşmeye ve serum potasyumunda bir artışa yol açabilir. Dolayısıyla, hastanın yeterli düzeyde hidrasyonunun yanı sıra tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonu takibi önerilmektedir.

Valsartan
Alım taşıyıcısının (rifampisin, siklosporin) veya akış taşıyıcısının (ritonavir) inhibitörleri
İnsan karaciğer dokusuyla yapılan *in vitro* çalışmanın sonuçları, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1'in ve hepatik akış taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermektedir. Alım taşıyıcısı (rifampisin, siklosporin) veya akış taşıyıcısı (ritonavir) inhibitörlerinin birlikte uygulanması valsartana sistemik maruz kalmayı artırabilir.

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:
Alkol, barbitüratlar ya da narkotikler:

Tiyazid diüretiklerinin kan basıncını düşürücü etkisi olan maddelerle (örn. sempatik santral sinir sistemi aktivitesini azaltarak veya doğrudan vazodilatasyon yaparak) birlikte uygulanması ortostatik hipotansiyonu artırabilir.

Amantadin:
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler amantadinin neden olduğu advers reaksiyon riskini arttırabilir.

Antikolinerjik ajanlar ve mide hareketliliğini etkileyen diğer tıbbi ürünler:
Tiyazid türevi diüretiklerin biyoyararlanımı, görünürde gastrointestinal motilitede ve mide boşalma hızında bir azalmaya bağlı olarak, antikolinerjik ajanlar (örn., atropin, biperiden) tarafından artırılabilir. Bunun aksine sisaprid gibi prokinetik maddeler, tiyazid türevi diüretiklerin biyoyararlanımını azaltabilir.

Antidiyabetik ajanlar (örn., insülin ve oral antidiyabetik ajanlar [metformin]):
Tiyazidler, glukoz toleransını değiştirebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünlerin dozunun ayarlanması gerekebilir.
Metformin hidroklorotiyazid ile bağlantılı olası fonksiyonel böbrek yetmezliği ile indüklenen laktik asidoz riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

Beta blokörler ve diyazoksit:
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin beta blokörler ile eşzamanlı kullanımı hiperglisemi riskini artırabilir. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri diyazoksitin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Siklosporin:
Siklosporin ile eşzamanlı tedavi hiperürisemi ve gut tipi komplikasyon riskini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar:
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sitotoksik ajanların (örn. siklofosfamid, metotreksat) böbreklerden atılımını azaltabilir ve bunların miyelosupresif etkilerini güçlendirebilir.

Digital glikozidleri:
Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digitalis ile indüklenen kardiyak aritmilerin başlamasını destekleyecek şekilde istenmeyen etkiler olarak meydana gelebilir.

İyotlu kontrast ajanlar:
Diüretik ile indüklenen dehidratasyon durumunda, özellikle yüksek iyotlu ürün dozları ile, artmış bir akut böbrek yetmezliği riski vardır. Hastalar uygulamadan önce yeniden hidrate edilmelidirler.

İyon değiştirici reçineler:
Hidroklorotiyazid dahil tiyazid diüretiklerin emilimi, kolestiramin ya da kolestipol ile azalmaktadır. Bu, tiyazid diüretiklerinin terapötik etkisi altında kalmasına neden olabilir. Ancak hidroklorotiyazid ve reçine dozunun kademelendirilmesi (reçine uygulamasından en az 4 saat önce ya da 4-6 saat sonra hidroklorotiyazid uygulanır) etkileşimi potansiyel açıdan en aza indirebilecektir.

Serum potasyum düzeyini etkileyen tıbbi ürünler:

Hidroklorotiyazidin hipokalemik etkisi; kaliüretik diüretikler, kortikosteroidler, laksatifler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G, salisilik asit türevleri ya da antiaritmiklerle birlikte uygulanması ile artabilir. Eğer bu tıbbi ürünlerin amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid ile reçete edilmesi gerekiyorsa, potasyumun plazma düzeylerinin takibi önerilir.

Serum sodyum düzeyini etkileyen tıbbi ürünler:
Diüretiklerin hiponatremik etkisi; örn. antidepresanlar, antipsikotikler, antiepileptikler gibi tıbbi ürünler ile birarada kullanım ile yoğunlaşabilir. Bu tıbbi ürünlerin uzun dönem uygulamasında dikkat gösterilir.

Torsades de Pointes'i indükleyen tıbbi ürünler:
Torsades de pointesi indükleyebilen tıbbi ürünler ile ilişkili hipokalemi riski nedeniyle, hidroklorotiyazid, özellikle Sınıf IA ve Sınıf III antiaritmikler ve bazı antipsikotikler ile dikkatle uygulanmalıdır.

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfinpirazon ve allopurinol):
Ürikozürik tıbbi ürünlerin doz ayarlaması gerekli olabilir çünkü hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini arttırabilir. Probenesid veya sülfinpirazon dozunda artış gerekli olabilir.
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin eşzamanlı uygulaması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Metildopa:
Hidroklorotiyazid ve metildopa eşzamanlı kullanımı ile meydana gelen hemolitik anemiye dair izole raporlar mevcuttur.

Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticileri (örn., tübokürarin):
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri kürar türevlerinin etkisini güçlendirmektedir.

Diğer anti-hipertansif ilaçlar:
Tiyazidler, diğer antihipertansif ilaçların (örn. guanitidin, metildopa, beta blokörler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri, ARB'ler ve direkt renin inhibitörleri [DRI] antihipertansif etkilerini artırabilir.

Pressör aminler (örn. noradrenalin, adrenalin):
Hidroklorotiyazid, noradrenalin gibi pressör aminlerin yanıtını azaltabilir. Bu etkinin klinik önemi, belirsizdir ve kullanımlarına engel olmak için yeterli değildir.

D vitamini ve kalsiyum tuzları:
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin D vitamini veya kalsiyum tuzları ile uygulanması serum kalsiyumunda artışı güçlendirebilir. Tiyazid tipi diüretiklerin birarada kullanımı, hiperkalsemiye yatkınlığı olan hastalarda (örn. hiperparatiroidizm, malignite veya D vitamininin aracılık ettiği durumlar) tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olabilir.

RAAS'ın ARB'ler, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile ikili blokajı
Klinik çalışma verileri, tek bir RAAS etkili ajanının ADE inhibitörleri, ARB'ler veya aliskirenin kombine kullanımı yoluyla RAAS'ın ikili blokajının, kullanımına kıyasla hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi yan etkilerle daha yüksek sıklıkta ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi D.

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
İnsanlarda gebelikte amlodipinin güvenliliği bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte kullanım yalnızca daha güvenli bir alternatif bulunmadığında ve hastalığın kendisi anne ve fetüs için daha büyük risk taşıdığında önerilir.

Valsartan
Gebelikte kontrendikedir.

Gebeliğin ilk trimesteri boyunca ADE inhibitörlerine maruziyetin ardından gözlenen teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; bununla birlikte, riskteki küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) ile riske ilişkin hiçbir kontrollü epidemiyolojik veri bulunmazken, bu ilaç sınıfı için benzer riskler bulunabilir. Devam ettirilen AIIRA terapisi esansiyel olarak kabul edilmediği sürece, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, AIIRA'lar ile tedavi hemen durdurulmalıdır ve eğer uygunsa, alternatif terapiye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterler boyunca AIIRA terapisi maruziyetinin insanda fetotoksisiteyi (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramnioz, kafatası kemikleşmesinde retardasyon) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren AIIRA maruziyetinin meydana gelmiş olması halinde, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilmektedir.

Anneleri AIIRA almış olan bebekler hipotansiyon için yakından gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

CARDOFİX PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

CARDOFİX PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid
Özellikle ilk trimester boyunca olmak üzere, gebelik sırasında hidroklorotiyazid ile deneyim sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizmasına dayalı olarak, ikinci ve üçüncü trimesterler boyunca kullanımı feto-plasental perfüzyonu

baskılayabilir, sarılık, elektrolit dengesi bozukluğu, fötal ya da yeni doğan sarılığı ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir.

Amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid
Gebe kadınlarda amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımına ilişkin hiçbir deneyim bulunmamaktadır. Bileşenler ile elde edilmiş verilere dayanarak, amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımı gebelikte önerilmez ve tüm trimesterlerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi
Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Valsartanın emzirme döneminde kullanımına ilişkin bilgi mevcut değildir. Hidroklorotiyazid insan sütüne küçük miktarlarda geçmektedir. Yüksek dozlarda yoğun diüreze neden olan tiazidler süt üretimini etkileyebilir. Emzirme döneminde bu ilacın kullanılması önerilmez. Emzirme döneminde bu ilaç kullanılıyorsa dozlar mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır. Özellikle yenidoğan veya erken doğan bir bebeği emzirirken, daha iyi belirlenmiş güvenlilik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Amlodipin, valsartan ya da hidroklorotiyazidin insanda fertiliteye etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Valsartan
Valsartanın 200 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda erkek veya dişi sıçanların üreme performansı üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmamıştır. Bu doz, mg/m^2 esasına göre önerilen maksimum insan dozunun 6 katıdır (hesaplamalar, 320 mg/günlük bir oral dozu ve 60 kg'lık bir hastayı varsaymaktadır).

Amlodipin
Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoanın başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin doğurganlık üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin klinik veriler yetersizdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada erkek doğurganlığı üzerinde olumsuz etkiler bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan ve araç veya makine kullanan hastalar, ara sıra baş dönmesi veya yorgunluk meydana gelebileceğini dikkate almalıdır.

Amlodipinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta derecede etkisi olabilir. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk veya mide bulantısı görülürse tepki verme yeteneği bozulabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda sunulan amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu güvenlilik profili amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalara ve amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid bileşenlerinin her birinin bilinen güvenlilik profillerine dayanmaktadır.

Güvenlik profilinin özeti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu güvenliliği 582'si amlodipin ve hidroklorotiyazid ile kombine valsartan almış olan 2,271 hasta ile yapılan bir kontrollü kısa dönem (8 hafta) klinik çalışmada 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum dozda değerlendirilmiştir. Advers reaksiyonlar genelde hafif ve geçici bir yapı sergilemiştir ve yalnızca sık olmayan bir şekilde terapinin kesilmesini gerektirmiştir. Bu aktif kontrollü çalışmada, amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisinden ayrılmanın en yaygın nedenleri baş dönmesi ve hipotansiyon (%0,7) olmuştur.

Sekiz haftalık kontrollü klinik çalışmada, monoterapinin veya ikili terapi bileşenlerinin bilinen etkilerine karşı üçlü terapi tedavisi ile hiçbir anlamlı yeni veya beklenmedik advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Sekiz haftalık kontrollü çalışmada, amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile kombinasyonla gözlenen laboratuar parametresi değişimleri minör ve monoterapi ajanlarının farmakolojik etki mekanizması ile uyumlu bulunmuştur. Üçlü kombinasyonda valsartanın varlığı hidroklorotiyazidin hipokalemik etkisini hafifletmiştir.

MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenen aşağıdaki advers reaksiyonlar amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ve tek tek amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid ile ilgilidir. Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile ilişkili:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın:
Hipokalemi.

Yaygın olmayan:
Anoreksi, hiperkalsemi, hiperlipidemi, hiperürisemi, hiponatremi.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan:
Uykusuzluk/uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın:
Baş dönmesi, baş ağrısı.

Yaygın olmayan:
Koordinasyon anormalliği, postüral baş dönmesi, egzersize bağlı baş dönmesi, disguzi, letarji, parestezi, periferal nöropati, nöropati, somnolans, senkop.

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan:
Görme bozukluğu.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan:
Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan:
Taşikardi.

Vasküler hastalıklar
Yaygın:
Hipotansiyon.

Yaygın olmayan:
Ortostatik hipotansiyon, flebit, tromboflebit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan:
Öksürük, dispne, boğaz iritasyonu.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın:
Dispepsi.

Yaygın olmayan:
Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, nefes kokusu, diyare, ağız kuruluğu, bulantı, kusma.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan:
Hiperhidroz, kaşıntı.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan:
Sırt ağrısı, eklem şişmesi, kas spazmı, kas güçsüzlüğü, miyalji, ekstremitelerde ağrı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın:
Pollakiüri.

Yaygın olmayan:
Serum kreatininin yükselmesi, akut böbrek yetmezliği.

Üreme Sistemi ve Meme Hastalıkları
Yaygın olmayan:
İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın:
Yorgunluk, ödem.

Yaygın olmayan:
Abazi, yürüyüş bozukluğu, asteni, rahatsızlık, halsizlik, kardiyak dışı göğüs ağrısı.

Araştırmalar
Yaygın olmayan:
Kan üre nitrojeninde artış, kan ürik asidinde artış, serum potasyumunda azalma, ağırlık artışı.

Amlodipin ile ilişkili:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek:
Aşırı duyarlılık.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek:
Hiperglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan:
Uykusuzluk/uyku bozuklukları, depresyon, duygudurum dalgalanmaları

Seyrek:
Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın:
Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans.

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

Çok seyrek:
Hipertoni, periferal nöropati, nöropati.

Bilinmiyor:
Ekstrapiramidal sendrom.

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan:
Görme bozukluğu, görme kaybı.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan:
Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar
Yaygın:
Çarpıntı.

Çok seyrek:
Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil), miyokard infarktüsü.

Vasküler hastalıklar
Yaygın:

Kızarma.

Yaygın olmayan:
Hipotansiyon.

Çok seyrek:
Vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan:
Dispne, rinit.

Çok seyrek:
Öksürük.

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın:
Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, bulantı.

Yaygın olmayan:
Bağırsak alışkanlığında değişiklik, diyare, ağız kuruluğu, dispepsi, kusma.

Çok seyrek:
Gastrit, gingiva hiperplazisi, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek:
Kan bilirubin artışı da dahil karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (çoğunlukla kolestazisle ilişkili), hepatit, intrahepatik kolestaz, sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan:
Alopesi, hiperhidroz, kaşıntı, purpura, döküntü, ciltte renk değişimi, ekzantem.

Çok seyrek:
Anjiyoödem, eritema multiforme, fotosensitivite (bkz. Bölüm 4.4), ürtiker ve döküntünün diğer formları, Steven Johnson sendromu, eksfolyatif dermatit, Quincke ödemi.

Bilinmeyen: Vaskülit nekrotizan ve Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın:
Eklem şişmesi.

Yaygın olmayan:
Artralji, sırt ağrısı, kas spazmı, miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan:
İdrar yapma bozukluğu, noktüri, pollakiüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın:
Yorgunluk, ödem.

Yaygın olmayan:
Asteni, rahatsızlık, halsizlik, kardiyak dışı göğüs ağrısı, ağrı.

Araştırmalar
Yaygın olmayan:
Ağırlık artışı, ağırlık azalması.

Üreme Sistem ve Meme Hastalıkları
Yaygın olmayan:
İmpotans, jinekomasti.

Valsartan ile ilişkili:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
Hemoglobinde ve hematokritte azalma, nötropeni, trombositopeni (bazen purpura ile birlikte).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
Hipersensitivite

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan:
Vertigo.

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor:
Vaskülit.

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

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

Çok seyrek:
Bağırsak anjiyoödemi

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor:
Kan bilirubin artışı da dahil karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik.

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor:
Kan kreatininin yükselmesi, böbrek yetmezliği ve bozukluğu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan:
Yorgunluk.

Araştırmalar
Bilinmiyor:
Kan potasyumunda artış.

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)
Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Seçilen yan etkilerin tanımı
Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek:
Trombositopeni (bazen purpura ile).

Çok seyrek:
Agranülositoz, kemik iliği yetersizliği, hemolitik anemi, lökopeni.

Bilinmiyor:
Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek:
Aşırı duyarlılık.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın:
Hipokalemi.

Yaygın:
Hiperürisemi, hipomagnezemi, hiponatremi.

Seyrek:
Hiperkalsemi, hiperglisemi, diyabetik metabolik durumda kötüleşme

Çok seyrek:
Hipokloremik alkaloz.

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek:
Depresyon, uykusuzluk/uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları
Seyrek:
Parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi.

Göz hastalıkları
Seyrek:
Görme kaybı.

Bilinmiyor:
Akut dar açılı glokom,koroid efüzyonu

Kardiyak hastalıklar
Seyrek:
Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil).

Vasküler hastalıklar
Yaygın:
Ortostatik hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek:
Solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, pnömonit.
Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın:
İştah azalması, hafif bulantı, kusma.

Seyrek:
Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, konstipasyon, diyare.

Çok seyrek:
Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek:
İntrahepatik kolestaz, sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın:
Döküntü, ürtiker ve diğer döküntü şekilleri

Seyrek:
Fotosensitivite reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4), purpura.

Çok seyrek:
Kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozus reaktivasyonu, nekrotize edici vaskülit ve toksik epidermal nekroliz.

Bilinmiyor:
Eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor:
Kas spazmı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek:
Böbrek yetmezliği ve bozukluğu.
Bilinmiyor:
Böbrek bozukluğu, akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın:
İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor:
Pireksi, asteni

Araştırmalar
Çok yaygın:
Hiperlipidemi.
Seyrek:
Glikozüri.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması
Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ile NMSC arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlemlenmiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

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

Semptomlar
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile bir doz aşımı deneyimi olmamıştır. Valsartan ile yaşanan majör doz aşımı semptomu olasılıkla baş dönmesi ile birlikte belirgin hipotansiyondur. Amlodipin ile yaşanan doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve olasılıkla, refleks taşikardiye neden olabilir. Amlodipin ile, ölüme yol açan şok da dahil olmak üzere belirgin ve potansiyel olarak uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak kardiyojenik olmayan akciğer ödemi nadiren rapor edilmiştir; bu durum gecikmiş bir başlangıçla (yutulduktan 24-48 saat sonra) ortaya çıkabilir ve solunum desteği gerektirebilir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil) hızlandırıcı faktörler olabilir.

Tedavi

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid:

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu doz aşımına bağlı klinik açıdan anlamlı hipotansiyon sık kardiyak ve respiratuar fonksiyon takibi, ekstremitelerin kaldırılması ve dolaşımdaki sıvı hacmine ve idrar çıkışına dikkat edilmesi gibi aktif kardiyovasküler destekleri gerektirmektedir. Kullanımında hiçbir kontrendikasyon olmadığı göz önünde bulundurularak, bir vazokonstriktör ilaç damar tonusunun ve kan basıncının yeniden düzenlenmesinde yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat kalsiyum kanal blokajı etkilerinin tersine çevrilmesinde yararlı olabilir.

Amlodipin:

Eğer yeni alınmışsa, kusmanın indüklenmesi veya midenin yıkanması düşünülebilir. Amlodipin alımından hemen sonra veya sonraki 2 saat içinde sağlıklı gönüllülere aktif kömür uygulanmasının amlodipin emilimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.
Amlodipin hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Valsartan:

Valsartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid doz aşımı aşırı diüreze neden olan hipovolemi ve elektrolit tükenmesi (hipokalemi, hipokolerami) ile birliktedir. Doz aşımının en yaygın belirtileri ve semptomları bulantı ve somnolanstır. Hipokalemi kas spazmlarına neden olabilir ve bazı anti-aritmik tıbbi ürünlerin veya digitalis glikozidlerinin eşzamanlı kullanımı ile ilişkili aritmiyi şiddetlendirebilir.
Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile atılma derecesi henüz belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri, düz (valsartan), dihidropiridin türevleri (amlodipin) ve tiyazid diüretikleri (hidroklorotiyazid) ile kombinasyonlar,

ATC kodu: C09DX01

Etki mekanizması

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının kontrol edilmesine yönelik tamamlayıcı mekanizmaları olan üç antihipertansif bileşiği kombine etmektedir: amlodipin kalsiyum antagonisti sınıfına aittir, valsartan anjiyotensin II antagonisti sınıfına aittir ve hidroklorotiyazid tiyazid diüretikleri sınıfına aittir. Bu maddelerin kombinasyonu aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir.

Amlodipin/Valsartan/Hidroklorotiyazid:

Klinik etkinlik ve güvenlik

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu hipertansif hastalarda yapılan çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada çalışılmıştır. Orta ila ağır derecede hipertansiyonu (ortalama bazal sistolik/diyastolik kan basıncı 170/107 mmHg idi) olan toplam 2,271 hasta amlodipin/valsartan/

hidroklorotiyazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroklorotiyazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg veya hidroklorotiyazid/amlodipin 25 mg/10 mg tedavi almıştır. Çalışma başlangıcında, hastalar tedavi kombinasyonlarının daha düşük dozlarına yerleştirilmişler ve ikinci hafta itibariyle tam tedavi dozlarına titre edilmişlerdir.

Sekizinci haftada sistolik/diyastolik kan basıncındaki ortalama azalmalar amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu ile 39,7/24,7 mmHg, valsartan/ hidroklorotiyazid ile 32,0/19,7 mmHg, amlodipin/valsartan ile 33,5/21,5 mmHg ve amlodipin/ hidroklorotiyazid ile 31,5/19,5 mmHg olarak belirlenmiştir. Üçlü kombinasyon tedavisi diyastolik ve sistolik kan basıncının azaltılmasında üç ikili kombinasyon tedavisinin her birinden istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile sistolik/diyastolik kan basıncında gözlenen azalmalar valsartan/hidroklorotiyazid ile gözlenenden 7,6/5,0 mmHg, amlodipin/valsartan ile gözlenenden 6,2/3,3 mmHg ve amlodipin/hidroklorotiyazid ile gözlenenden 8,2/5,3 mmHg daha yüksek bulunmuştur. Tam kan basıncı düşürücü etki amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun maksimum dozunda geçen iki haftadan sonra sağlanmıştır. Üç ikili kombinasyon terapisinin her birine karşı (%45-54) amlodipin/ valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile (%71) istatistiksel olarak daha fazla hasta kan basıncı kontrolüne (<140/90 mmHg) ulaşmıştır ($p<0.0001$).
Ambulatuar kan basıncı takibine odaklanan 283 hastalık bir altgrupta, valsartan/hidroklorotiyazid, valsartan/amlodipin ve hidroklorotiyazid/amlodipine karşı üçlü kombinasyon ile 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel açıdan üstün azalmalar gözlenmiştir.

Amlodipin:

Etki mekanizması
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun amlodipin bileşeni kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kas hücresine membrandan girişini inhibe etmektedir. Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması periferik damar direncinde ve kan basıncında azalmalara neden olacak şekilde, vasküler düz kas üzerine oluşan doğrudan bir gevşetici etkiye bağlıdır.

Farmakodinamik etkiler
Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin hem de dihidropiridin dışı bağlanma bölgelerine bağlandığını düşündürmektedir. Kardiyak kasın ve vasküler düz kasın kontraktil süreçleri ekstraselüler kalsiyum iyonlarının spesifik iyon kanallarından bu hücrelere hareketine bağlıdır.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulanmasının ardından, amlodipin supin ve ayakta durur pozisyondaki kan basınçlarında bir azalmaya neden olacak şekilde vazodilatasyon oluşturmaktadır. Bu kan basıncı azalmalarına kronik dozlama ile plazma katekolamin düzeylerinde veya kalp hızında anlamlı bir değişim eşlik etmemektedir.
Plazma konsantrasyonları hem genç hem de yaşlı hastalarda etki ile korelasyon göstermektedir.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hipertansif hastalarda, terapötik amlodipin dozları, filtrasyon fraksiyonunda veya proteinüride değişim olmaksızın, renal damar direncinden bir azalmaya ve glomerüler filtrasyon hızında ve etkili renal plazma akışında artışlara neden olmuştur.

Amlodipin ile tedavi edilen ve normal ventrikül fonksiyonuna sahip hastalarda istirahat ve egzersiz (ya da hız denetimi) sırasındaki hemodinamik kardiyak fonksiyon ölçümleri diğer kalsiyum kanal blokörleriyle olduğu gibi, dP/dt ya da sol ventrikül diyastol sonu basıncı ya da

hacmi üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadan, genellikle kardiyak indekste küçük bir artışa neden olmuştur. Hemodinamik çalışmalarda, amlodipin, insanlara beta blokörlerle birlikte verilse dahi, sağlıklı hayvan ve insanlarda terapötik doz aralığında verildiğinde, bir negatif inotropik etki oluşturmamıştır.

Amlodipin, sağlıklı hayvan ve insanlarda sinoatriyal nodal fonksiyonu ya da atriyoventriküler iletiyi değiştirmez. Amlodipinin, hipertansiyon ya da anjinası olan hastalara beta blokörlerle kombine olarak verildiği klinik çalışmalarda elektrokardiyografik parametreler üzerinde advers etkiler ortaya çıkmamıştır.

Amlodipinin kronik stabil anjina, vazospastik anjina ve anjiyografik olarak belgelenmiş koroner arter hastalığı bulunanlarda yararlı etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Klinik etkinlik ve güvenlik
Hipertansiyonu olan hastalarda kullanım
Yeni tedavileri karşılaştırmak için Kalp Krizini Önlemeye Yönelik Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT) adı verilen randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışması yapıldı: Hafif ila orta dereceli hipertansiyonda tiazid-diüretik, klortalidon 12.5-25 mg/gün tedavisine birinci basamak tedavi olarak amlodipin 2.5-10 mg/gün (kalsiyum kanal blokörü) veya lisinopril 10-40 mg/gün (ADE inhibitörü).

55 yaş ve üzeri toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edildi ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edildi. Hastalarda aşağıdakiler de dahil olmak üzere en az bir ek koroner kalp hastalığı risk faktörü vardı: geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya felç (kayıttan >6 ay önce) veya diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın belgelenmesi (genel olarak %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), yüksek yoğunluk lipoprotein - kolesterol <35 mg/dl veya <0,906 mmol/l (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile teşhis edilen sol ventriküler hipertrofi (%20,9), mevcut sigara içimi (%21,9).

Primer son nokta, ölümcül koroner kalp hastalığı veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün bir bileşimidir. Amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında birincil sonlanım noktasında anlamlı bir fark yoktur: risk oranı (RR) 0,98 %95 GA (0,90-1,07) p=0,65. Sekonder son noktalar arasında kalp yetmezliği insidansı (kompozit kombine kardiyovasküler son nokta bileşeni), klortalidon grubuna kıyasla amlodipin grubunda anlamlı derecede yüksektir (%10,2'ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p <0,001). Ancak amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,20 arasında tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark yoktur.

Valsartan:

Etki mekanizması
Valsartan oral yolla aktif olan, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan reseptör alttipi AT1 üzerine seçici olarak etki göstermektedir.

Klinik etkinlik ve güvenlik
Hipertansiyonu olan hastalara valsartan uygulanması nabız hızı üzerine bir etki olmaksızın kan basıncında bir düşüşe neden olmaktadır.

Çoğu hastada, tek bir oral dozun uygulanmasından sonra, antihipertansif aktivite 2 saat içinde başlamaktadır ve kan basıncında pik düşüşe 4-6 saat içinde ulaşılmaktadır. Antihipertansif etki

uygulamadan sonra 24 saat boyunca sürmektedir. Tekrarlanan uygulamalar sırasında, herhangi bir doz ile kan basıncında maksimum azalma genel olarak 2-4 hafta içinde sağlanmaktadır.

Hidroklorotiyazid:

Etki mekanizması
Tiyazidlerin diüretik etkisi ve distal tübülde NaCl transportunun inhibisyonu için primer bağların yerini alarak rol oynayan yüksek afiniteli reseptör olduğu gösterilmiştir. Tiyazidlerin etkisi muhtemelen Cl^- iyonunun bağlanma bölgesine kompetitif bağlanma ile NaCl transportunu (aynı yöne birlikte taşınma) inhibe etmesidir. Böylece Na^+ ve Cl^- atılımını artırır, diüretik etkisiyle plazma hacmini azaltır ve plazma renin aktivitesi ile aldosteron salınımını ve idrarla potasyum kaybını artırması sonucu serum potasyum düzeyinde azalmaya neden olur.

Melanom dışı cilt kanseri:
Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

Pediyatrik popülasyon
EMA, esansiyel hipertansiyonda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. bölüm 4.2).

Diğer: Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı

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

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve ARB'ler için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Doğrusallık
Amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid doğrusal farmakokinetik sergiler.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid
Normal sağlıklı yetişkinlerde amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun oral uygulamasını takiben amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazidin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 6-8 saat, 3 saat ve 2 saatte ulaşılır. Amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazidin emilim hızı ve miktarı, bireysel dozaj formları halinde uygulandığındaki ile aynıdır.

Amlodipin

Emilim
Tek başına amlodipinin terapötik dozlarının oral yolla uygulanmasından sonra, amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına 6-12 saatte ulaşılmaktadır. Mutlak biyoyararlanım %64 ila %80 arasında hesaplanmıştır. Amlodipin biyoyararlanımı besin alımından etkilenmemektedir.

Dağılım
Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. Amlodipin ile yapılan *in vitro* çalışmalar dolaşımdaki ilacın yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon
Amlodipin yoğun şekilde (yaklaşık %90) karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilmektedir.

Eliminasyon
Plazmadan amlodipin eliminasyonu terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 30 ila 50 saat olmak suretiyle çift fazlıdır. Kararlı durum plazma düzeylerine 7-8 gün boyunca yapılan sürekli uygulamadan sonra ulaşılmaktadır. Ana amlodipinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılmaktadır.

Valsartan

Emilim:
Tek başına valsartanın oral yolla uygulanmasının ardından, doruk plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşılmaktadır. Ortalama mutlak biyoyararlanım %23'tür. Besin alımı valsartan maruziyetini (EAA ile ölçülen) %40 oranında ve doruk plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) %50 oranında azaltmaktadır, ancak dozlamadan 8 saat sonrasından itibaren valsartan

konsantrasyonları tok ve aç gruplar için benzerdir. Bununla birlikte, bu EAA azalmasına terapötik etkide klinik açıdan anlamlı bir azalma eşlik etmemektedir ve dolayısıyla valsartan yemekle birlikte ya da tek başına verilebilir.

Dağılım:
Valsartanın intravenöz uygulamadan sonraki kararlı durumda dağılım hacmi, valsartanın dokulara yoğun şekilde dağılmadığını gösterecek şekilde yaklaşık 17 litredir. Valsartan, başta serum albümini olmak üzere serum proteinlerine (%94-97) yüksek oranda bağlanma göstermektedir.

Biyotransformasyon:
Valsartan yüksek derecede dönüşüme uğramamaktadır çünkü dozun yalnızca %20'lik bir kısmı metabolit olarak geri kazanılmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda plazmada bir hidroksi metaboliti tanımlanmıştır (valsartan EAA'sının %10'undan az). 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.

Hidroklorotiyazid
Emilim:
Oral dozu takiben hidroklorotiyazid emilimi hızlıdır (T_{maks} yaklaşık 2 saat). Ortalama EAA'daki artış terapötik aralıkta doğrusaldır ve doz ile orantılıdır. Yemek ile eşzamanlı uygulamanın açlık durumuna göre hidroklorotiyazidin sistemik yararlanımını hem artırdığı hem de azalttığı bildirilmiştir. Bu etkilerin boyutu küçüktür ve klinik açıdan önemi azdır. Hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı oral uygulamadan sonra %70'tir.

Dağılım:
Görünür dağılım hacmi 4-8 L/kg'dır. Dolaşımdaki hidroklorotiyazid başta serum albümini olmak üzere serum proteinlerine bağlanmaktadır (%40-70). Hidroklorotiyazid ayrıca plazmadaki düzeyin yaklaşık 3 katında eritrositlerde birikmektedir.

Biyotransformasyon:
Hidroklorotiyazid ağırlıklı olarak değişmemiş bileşen olarak elimine edilmektedir.

Eliminasyon:
Hidroklorotiyazid terminal eliminasyon fazında ortalama 6 ila 15 saat arasındaki yarılanma ömrü ile plazmadan atılmaktadır. Tekrarlayan dozlarda hidroklorotiyazid kinetiği değişmemiştir ve günde bir kere uygulandığında birikim minimal seviyededir. Emilen dozun %95'ten fazlası idrarda değişmemiş bileşik olarak atılmaktadır. Renal klerens renal tübül içine pasif filtrasyon ve aktif sekresyondan oluşmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda herhangi bir farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Doruk plazma amlodipin konsantrasyonlarına kadar geçen süre genç ve yaşlı hastalarda benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi, eğri altında kalan alanda (EAA) ve eliminasyon yarı ömründe artışlara neden olacak şekilde azalma eğilimi göstermektedir. Valsartanın ortalama sistemik EAA'sı gençlere göre yaşlılarda %70 oranında daha yüksek olduğundan, dozajı arttırırken dikkatli olunmalıdır.

Valsartana sistemik maruziyet gençlere karşı yaşlılarda biraz daha yükselmektedir ancak bu klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Sınırlı sayıda veri hidroklorotiyazidin sistemik klerensinin genç sağlıklı gönüllülere göre hem sağlıklı hem de hipertansif yaşlı kişilerde azalmış olduğunu düşündürmektedir.

Üç bileşen de genç ve yaşlı hastalarda eşit derecede iyi tolere edildiğinden, normal doz rejimleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:
Amlodipin farmakokinetiği böbrek yetmezliğinden anlamlı ölçüde etkilenmemektedir. Renal klerensin total plazma klerensinin yalnızca %30'undan sorumlu olduğu bir bileşik için bekleneceği gibi, böbrek fonksiyonu ve sistemik valsartan maruziyeti arasında hiçbir korelasyon görülmemiştir.

Dolayısıyla, hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar olağan başlangıç dozunu alabilirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği durumunda, hidroklorotiyazidin ortalama doruk plazma seviyeleri ve EAA değerleri artmaktadır ve idrarla atılım hızı azalmaktadır. Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda, hidroklorotiyazidin EAA değerinde 3 kat artış gözlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA'da 8 kat artış gözlenmiştir. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu şiddetli böbrek yetmezliği olan, anürisi olan veya diyalize giren hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin uygulamasına ilişkin çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalar EAA'da yaklaşık %40-60 oranında artışa yol açan azalmış amlodipin klerensine sahiptir. Ortalamada, hafif ila orta derecede kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, valsartan maruziyeti (EAA değerleri ile ölçülen) sağlıklı gönüllülerde bulunanın iki katıdır (yaşa, cinsiyete ve ağırlığa göre eşleştirilmiş).. Valsartan bileşeni sebebiyle amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3.).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Amlodipin/ Valsartan/Hidroklorotiyazid:
Amlodipin, valsartan, hidroklorotiyazid, valsartan/hidroklorotiyazid, amlodipin/valsartan ve amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid ile çeşitli hayvan türlerinde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, Olumsuz etki yaratacak sistemik veya hedef organ toksisitesine dair bir kanıt bulunmamıştır. amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonunun insanlarda klinik kullanıma yönelik gelişimini etkileyebilir.
On üç haftaya varan klinik öncesi güvenlilik çalışmaları sıçanlarda amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid ile yürütülmüştür. Kombinasyon sıçanlarda kırmızı kan hücresi kütlesinde beklenen azalmaya (eritrositler, hemoglobin, hematokrit ve retikülositler), serum üre düzeyinde

artışa, serum kreatinin düzeyinde artışa, serum potasyum düzeyinde artışa, böbrekte jukstaglomerüler (JG) hiperplaziye ve glandüler midede fokal erozyonlara yol açmıştır. Tüm bu değişimler 4 haftalık bir geri kazanım döneminden sonra geri dönüşüm göstermiştir ve abartılı farmakolojik etkiler olarak kabul edilmiştir.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu genotoksisite veya karsinojenite için test edilmemiştir çünkü uzun zamandır pazarda bulunan bu maddeler arasında herhangi bir etkileşime dair bir bulgu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid bireysel olarak genotoksisite veya karsinojenite için test edilmiştir ve negatif sonuçlar elde edilmiştir.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi
Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmaları, mg/kg bazında insanlar için önerilen maksimum dozajdan yaklaşık 50 kat daha yüksek dozajlarda doğum tarihinin geciktiğini, doğum sancılarının uzadığını ve yavru hayatta kalma süresinin azaldığını göstermiştir.

Doğurganlığın bozulması
10 mg/kg/güne kadar (mg başına önerilen maksimum insan dozu olan 10 mg'ın/m^2 bazında 8 katı*) amlodipin (erkekler çiftleşmeden 64 gün önce ve dişiler çiftleşmeden 14 gün önce) ile tedavi edilen sıçanların doğurganlığı üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.). Erkek sıçanların 30 gün boyunca mg/kg bazında insan dozu ile karşılaştırılabilir bir dozda amlodipin besilat ile tedavi edildiği başka bir sıçan çalışmasında, plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteronda azalmanın yanı sıra sperm yoğunluğunda ve olgun spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar bulunmuştur.

Karsinojenez, mutajenez
İki yıl boyunca diyetlerinde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/günlük günlük dozaj seviyelerini sağlayacak şekilde hesaplanan konsantrasyonlarda amlodipin ile tedavi edilen sıçanlar ve farelerde hiçbir karsinojenisite kanıtı görülmedi. En yüksek doz (fareler için benzer ve sıçanlar için mg/m^2 temelinde önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakındı ancak sıçanlar için bu durum geçerli değildir.

Mutajenite çalışmaları, gen veya kromozom düzeylerinde ilaca bağlı herhangi bir etki ortaya koymamıştır.

* 50 kg'lık hasta ağırlığına göre

Valsartan

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin geleneksel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Sıçanlarda, gebeliğin ve emzirmenin son günlerinde anneye yönelik toksik dozlar (600 mg/kg/gün), yavrularda hayatta kalma oranının azalmasına, daha düşük kilo alımına ve gelişimde gecikmeye (kulak kepçesi ayrılması ve kulak kanalı açılması) yol açmıştır (bkz. bölüm 4.6). Sıçanlardaki bu dozlar (600 mg/kg/gün), mg/m^2 temelinde önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 18 katıdır (hesaplamalar, 320 mg/günlük bir oral dozu ve 60 kg'lık bir hastayı varsayar).

Klinik öncesi güvenlik çalışmasında yüksek doz valsartan (200 - 600 mg/kg) sıçanlarda kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalmaya ve renal hemodinamik değişikliklerine (plazma üresinde hafif artış, renal tübüler hiperplazi ve erkeklerde bazofili) neden olmuştur. Sıçanlardaki bu dozlar (200 ve 600 mg/kg/gün) insanda önerilen en yüksek dozun (60 kg bir kişide 320 mg/gün) vücut alanı temelinde yaklaşık 6 ve 18 katıdır. Karşılaştırılabilir dozlarda marmoset maymunlarında benzer olmakla birlikte daha şiddetli olmuştur; böbrek değişiklikleri kan üre azotu kreatinin artışı ile birlikte nefropatiye yol açmıştır. Renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisi her iki türde de gözlenmiştir. Bu değişikliklerin özellikle marmoset maymunlarında uzun süreli hipotansiyon olarak görülen farmakolojik etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. İnsanlarda terapötik dozlarda renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisinin önemli olduğu düşünülmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol
Sarı demiroksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister ambalaj içerisinde 28 film kaplı tablet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/179

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ