

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOPAN PLUS 80 mg/12.5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Valsartan 80 mg  
Hidroklorotiyazid 12.5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 2.52 mg  
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Çentiksiz, pembe renkli, oblong film tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisi.
- CARDOPAN PLUS, kan basıncı monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalardaki hipertansiyonun tedavisinde endikedir. Bu sabit doz kombinasyonu, ikinci basamak tedavisi olarak kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde önerilen CARDOPAN PLUS dozu, günde 1 film tablettir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik olarak uygun olduğunda 80 mg valsartan /12.5 mg hidroklorotiyazid veya 160 mg valsartan/12.5 mg hidroklorotiyazid ya da 320 mg valsartan/12.5 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir. Gerektiğinde 160 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid veya 320 mg valsartan/25 mg hidroklorotiyazid kullanılabilir. Maksimal antihipertansif etki, 2-4 hafta içerisinde görülür.

##### Uygulama şekli:

CARDOPAN PLUS besinlerle birlikte ya da tek başına su ile birlikte alınabilir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dakika) dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle CARDOPAN PLUS anürisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR  $< 30$  ml/dk) dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.). Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR  $< 30$  ml/dk) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR  $< 30$  ml/dk olan hastalarda bile yararlı olabilir.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz, 80 mg'ı aşmamalıdır. Valsartan bileşeni nedeniyle şiddetli karaciğer yetmezliği ya da safra sirozu ve kolestazi bulunan hastalarda CARDOPAN PLUS kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4. ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:** Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun güvenlilik ve etkililik verilerinin olmaması sebebiyle 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:** 65 yaş veya üzerindeki hastalarda, valsartanın etkililiği ve güvenliliğinde bir fark gözlenmemiştir. Ancak bu popülasyonda, tedavide daha fazla hassasiyet gösterilmesi göz ardı edilmemelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Valsartan, hidroklorotiyazid, diğer sülfonamid kökenli tıbbi ürünler veya CARDOPAN PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta.
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda,
- Hidroklorotiyazid nedeniyle Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu anürisi olan hastalarda,
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide kontrendikedir.
- 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 m<sup>2</sup> ) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5) kontrendikedir.

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

#### **Serum elektrolit değişiklikleri**

Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlar CARDOPAN PLUS ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, yeni başlayan hipokalemiyi 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. Eğer hipokalemiye klinik bulgular eşlik ediyor ise (örn. kas zayıflığı, parezi ya da EKG değişiklikleri) CARDOPAN PLUS kullanımına son verilmelidir. Tiyazidlere başlamadan önce hipokaleminin ve eşlik eden hipomagnezeminin düzeltilmesi tavsiye edilir. Potasyum ve magnezyum serum konsantrasyonları periyodik olarak kontrol edilmelidir. Tiyazid diüretiklerini kullanmakta olan tüm hastalar, elektrolit dengesizlikleri (özellikle potasyum) açısından izlenmelidir.

Tiyazid diüretikleri, yeni başlayan hiponatremi ve hipokloremik alkalozu hızlandırabilir ya da önceden mevcut hiponatremiyi şiddetlendirebilir. izole vakalarda nörolojik belirtilerin (bulantı, progresif oryantasyon bozukluğu) eşlik ettiği hiponatremi gözlemlenmiştir. Serum sodyum konsantrasyonlarının düzenli takibi tavsiye edilir.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar

Hidroklorotiyazid dahil olmak üzere tiyazid diüretik alan hastalar sıvı ya da elektrolit dengesizliği ile ilgili klinik belirtiler açısından gözlenmelidir.

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

Hipotansiyon görülürse hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Kan basıncı stabilize olduktan sonra, tedaviye devam edilebilir.

Şiddetli kronik kalp yetmezliği/ post-miyokardiyal infarktüsü ya da renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimülasyonu ile ilgili başka rahatsızlıkları olan hastalar:

Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olabilecek hastalarda (örneğin şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalar) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör antagonistleri ile tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadir vakalarda akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ilişkili bulunmuştur. Kalp yetmezliği ya da post-miyokardiyal infarktüsü olan hastaların değerlendirmesi, her zaman böbrek fonksiyonu değerlendirmesini de kapsamalıdır. Şiddetli kronik kalp yetmezliği olan hastalarda Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Bu nedenle, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu nedeniyle, Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasının böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla da ilişkili olma olasılığı dışlanamamaktadır. CARDOPAN PLUS bu hastalarda kullanılmamalıdır.

**Böbrek arter stenozu**

Bir veya her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, tek böbrekli hastalarda kandaki üre ve kreatinin düzeyleri yükselebileceğinden Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanılmamalıdır.

**Primer hiperaldosteronizm:**

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin sistemlerinin aktif durumda olmaması nedeniyle, CARDOPAN PLUS ile tedavi edilmemelidir.

**Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati:**

Diğer tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, aortik ve mitral kapakçık stenozu ya da hipertrafik obstrüktif kardiyomiyopatisi (HOCM) olan hastalarda özel dikkat gerekmektedir.

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ml/dakika) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle CARDOPAN PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR $<30$  ml/dk) dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, kronik böbrek hastalığı olanlarda azotemiye tetikleyebilir. Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR $<30$  ml/dk) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR $<30$  ml/dk olan hastalarda bile yararlı olabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2). Böbrek yetmezliği olan hastalarda CARDOPAN PLUS

kullanılırken serum potasyum, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir.

**Böbrek transplantasyonu:**

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun güvenli kullanımı ile ilgili olarak herhangi bir deneyim mevcut değildir.

**Karaciğer yetmezliği**

Kolestazın eşlik etmediği, hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2).

**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 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**Anjiyödem:**

Valsartan ile tedavi edilmiş hastalarda, larinks ve glotisin şişmesi dahil olmak üzere solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya yüz, dudaklar, farinks ve/veya dilin şişmesine neden olan anjiyödem bildirilmiştir; bu hastaların bazıları, ADE inhibitörleri dahil olmak üzere diğer ilaçlarla da anjiyödem yaşamıştır. CARDOPAN PLUS anjiyödem geliştiren hastalarda acilen bırakılmalıdır ve bu hastalara CARDOPAN PLUS yeniden uygulanmamalıdır.

**Sistemik lupus erythematozus**

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklerin sistemik lupus erythematozusu aktif duruma geçirebildiği veya şiddetlendirebildiği bildirilmiştir.

**Diğer metabolizma bozuklukları**

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, glukoz toleransını değiştirebilir; kolesterol trigliserit düzeylerini yükseltebilir. Diyabetik hastalarda insülin ya da oral hipoglisemik ajanlarda doz ayarlamaları gerekebilir.

Diğer diüretikler gibi hidroklorotiyazid de azalmış ürik asit klerensinden ötürü serum ürik asit seviyesini yükseltebilir veya hiperürisemiye yol açabilir veya hiperürisemiye alevlendirebilir ve duyarlı bireylerde gutu tetikleyebilir. Bilinen kalsiyum metabolizması bozukluklarının olmadığı durumlarda, tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltarak serum kalsiyum düzeylerinde aralıklı ve hafif artışlara neden olabilir. Hidroklorotiyazid, serum kalsiyum konsantrasyonlarını artırabildiğinden dolayı, hiperkalsemili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tiyazidin kesilmesine ya da  $\geq 12$  mg/dl düzeyinde olmasına yanıt vermeyen belirgin hiperkalsemi altta yatan hiperparatiroidizmin göstergesi olabilir. Paratiroid fonksiyonu için yapılan testlerden önce tiyazidler kesilmelidir.

Hiperkalsemi ve hipofosfatemili hastalarda uzun süreli tiyazid tedavisi altındaki birkaç hastada paratiroid bezinin patolojik değişiklikleri gözlenmiştir. Eğer hiperkalsemi görülürse daha fazla tanısal tetkik gerekmektedir

**Işığa duyarlılık (fotosensitivite):**

Tiyazid diüretiklerin kullanımında ışığa duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonu meydana geldiği takdirde tedavinin durdurulması önerilir. Diüretiğin yeniden uygulanması gerekli görüldüğü takdirde, güneşe ya da suni UVA'ya (ultraviole ışınlarına) maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

#### **Gebelik:**

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) tedavisine gebelik sırasında başlanmamalıdır. AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için güvenlilik profili kanıtlanmış alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik saptandığında, AIIRA tedavisi derhal kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### **Genel:**

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerine daha önce aşırı duyarlılık göstermiş olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Alerjisi ve astımı olan hastalarda hidroklorotiyazide aşırı duyarlılık reaksiyonlarının meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

#### **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 saatler içinde 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.

Her bir film tablet laktoz monohidrat içerdiğinden, nadir kalıtsal 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**

#### **Valsartan - Hidroklorotiyazid**

Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun her iki bileşiğine bağlı olarak (valsartan ve/veya hidroklorotiazit) aşağıdaki ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir:

**Lityum:** Lityumun ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya tiyazid grubu diüretikler ile birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarda geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Lityum klirensi tiyazitler ile azaldığından, Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile lityum toksisitesi riskinin artabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, eşzamanlı kullanım sırasında serum lityum konsantrasyonlarının dikkatle izlenmesi önerilir.

#### **Valsartan**

Aliskiren ile birlikte kullanım:

ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

Potasyum: Potasyum takviyesi, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren yapay tuzlar veya potasyum düzeylerini artıran heparin vs. gibi diğer ilaçlarla birlikte dikkatle ve serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri (COX-2 İnhibitörleri) dahil inflamatuvar ajanlar (NSAID): Anjiyotensin II antagonistleri NSAID ile eşzamanlı uygulandığında, antihipertansif etkinin hafiflemesi yönünde bir etki ortaya çıkabilir. Ayrıca hacim-açığı olan (diüretik tedavi alanlar dahil) yaşlı hastalarda veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda eşzamanlı anjiyotensin II antagonistleri ve NSAID kullanımı böbrek fonksiyonlarının kötüleşme riskini artırabilir. Dolayısıyla, valsartan ve eşzamanlı olarak NSAID alan hastaların tedavisine başlarken veya modifiye ederken böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi önerilmektedir.

Taşıyıcılar: İnsan karaciğer dokusu ile yapılan *in vitro* çalışmadan elde edilen bulgular, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATPIB1 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.

Valsartan ile monoterapi sırasında aşağıdaki ilaçlarla, klinik önemi olan herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir: Simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol indometasin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

#### **Hidroklorotiyazid:**

Aşağıdaki potansiyel ilaç etkileşimleri, Valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun tiyazid bileşeni sebebiyle gelişebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Tiyazidler, diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkisini artırabilir [örn. guanitidin, metildopa, beta blokörler, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve direkt renin inhibitörleri (DRI)].

İskelet kası gevşeticileri: Hidroklorotiyazid dahil tiyazidler. kürar türevleri gibi iskelet kası gevşeticilerinin etkisini artırabilir.

Serum eşzamanlı diüretikler, kortikosteroidler ACTH amfoterisin. karbenoksolon, penisilin G, salisilik asit türevleri veya antiaritmiklerin uygulamasıyla artabilir (bkz. Bölüm 4.4).potasyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler: Diüretiklerin hipokalemik etkisi

Torsades de pointes'i indükleyebilecek tıbbi ürünler:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örneğin kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin aniodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler {örneğin tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Hipokalemi riski nedeniyle, torsades de pointes'i indükleyebilecek tıbbi ürünlerle ilişkili durumlarda hidroklorotiyazid dikkatle uygulanmalıdır.