KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOFİX PLUS 10 mg/160 mg/25 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	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz) 5,4 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler
Kahverengi-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 kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 ml/dk/1,73 m^2) dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2). Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR<30 ml/dk/1,73 m^2) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR<30 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalarda bile yararlı olabilir. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum düzeylerinin ve

kreatininin takip edilmesi önerilmektedir. Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği: Hidroklorotiyazid ve valsartan bileşenlerine bağlı olarak, 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). Karaciğer yetmezliği olan uygun hipertansiyon hastalarında (bkz. Bölüm 4.1) amlodipin veya 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) amlodipin veya CARDOFİX PLUS'ye geçiş yapılırken, sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

CARDOFİX PLUS,

- Etkin maddeler amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazide, diğer sülfonamid türevlerine veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- 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,
- Gebelikte kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipertansif krizde amlodipinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Sodyum ve/veya hacim eksikliği olan hastalar:
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 supin 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:
Hidroklorotiyazidi de içeren tiyazid diüretikleri ile yapılan tedavi altında hipokalemi bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri ile yapılan tedavi hiponatremi ve hipokloremik alkaloz ile ilişkilendirilmiştir. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler hipomagnezemiye neden olacak şekilde idrarla magnezyum atılımını arttırmaktadır. Kalsiyum atılımı tiyazid diüretikleri ile azalmaktadır. Bu hiperkalsemiye neden olabilir.

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. Eğer hipokalemiye klinik bulgular eşlik ediyor ise (örn. kas zayıflığı, parezi ya da EKG değişiklikleri) amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu kullanımına son verilmelidir.

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.

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.

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).

Böbrek bozukluğu:
Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 ml/dk/1,73 m^2) dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, kronik böbrek hastalığı olanlarda azotemiyi tetikleyebilir. Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR<30 ml/dk/1.73 m^2) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR<30 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalarda bile yararlı olabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2). Amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında periyodik serum potasyumu, kreatinin ve ürik asit takibi önerilmektedir. Hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalar için (GFR ≥ 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, değişmeden safra yoluyla en çok elimine edilirken, amlodipin yoğun şekilde karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Kolestazın eşlik etmediği hafif ila orta şiddette karaciğer

yetmezliği olan hastalarda, maksimum önerilen doz 80 mg valsartandır ve dolayısıyla, amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu bu hasta grubu için uygun değildir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

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.

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:
Böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olan hastalarda (şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalar gibi) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 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. 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.

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, aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi 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 kolesterol ve trigliseridlerin serum düzeylerini artırabilir. Diyabetik hastalarda, insülin veya oral hipoglisemik ajanların dozajının ayarlanması gerekli olabilir.

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. Hidroklorotiyazid, serum kalsiyum konsantrasyonlarını artırabildiğinden dolayı, hiperkalsemili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tiyazidin kesilmesine ya da ≥12 mg/dl düzeyinde olmasına yanıt vermeyen belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizmin kanıtı olabilir. Tiyazidler paratiroid fonksiyonu testlerinin yürütülmesinden önce bırakılmalıdır.

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 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.

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.

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.

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:
Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Aliskiren ile birlikte kullanım:
ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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.

Taşıyıcılar:
İnsan karaciğer dokusu ile yapılan bir *in vitro* çalışma valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 ve hepatik effluks taşıyıcısı MRP2 için bir madde olduğunu göstermiştir. Alım taşıyıcısı inhibitörü (rifampin, siklosporin) ya da effluks taşıyıcısı inhibitörü (ritonavir) ile eşzamanlı kullanım valsartanın sistemik maruziyetini artırabilir.

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:

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.

CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir):
Yaşlı hipertansif hastalarda günde 180 mg diltiazem ve 5 mg amlodipin uygulaması amlodipin sistemik maruziyetini 1.6 kat artırmıştır. Bununla birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipin plazma konsantrasyonunu diltiazeme göre daha fazla artırabilir. Bu nedenle amlodipin ve CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazrna konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantoron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Dantrolen (infüzyon)
Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulanmasını müteakiben hiperkalemi ile ilişkili olarak letal 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.

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.

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

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, defotilid, ibutilid)
-Bazı antipsikotikler (örn.tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisulprid, tiyaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, metadon)

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

Diğer (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin iv., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, moksifloksasin, terfenadin, vinkamin iv.)

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Alkol, barbitüratlar ya da narkotikler:
Tiyazid diüretikleriyle eşzamanlı alkol, barbitüratlar veya narkotikler kullanımı ortostatik hipotansiyonu artırabilir.

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

Antikolinerjik ajanlar (örn. atropin, biperiden):
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. 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., tübakürarin):
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, tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olabilir.

Etkileşim olmayanlar:
Valsartan ile ilişkili:

Diğer (simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid):
Valsartan monoterapisinde, şu belirtilen maddelerle klinik açıdan anlamlı hiçbir etki bulunmamıştır: simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

Bu maddelerin bazıları amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun hidroklorotiyazid bileşeni ile etkileşebilir (bkz. Hidroklorotiyazid ile ilişkili etkileşimler).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
CARDOFİX PLUS gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

CARDOFİX PLUS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Gebelik dönemi boyunca kontrendikedir.

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
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).

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
Hidroklorotiyazid anne sütüne geçmektedir. Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Arnlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme /etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir. 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. Sıçan çalışmaları amlodipin, valsartan ya da hidroklorotiyazidin fertilite üzerinde herhangi bir etkisini saptamamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.
Araç ya da makine kullanırken, bazen baş dönmesi veya halsizlik meydana gelebileceği hesaba katılmalıdır.

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.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonuna ilişkin bilgiler:
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.

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: 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.

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

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.

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/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/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 valsartan, amlodipin ve hidroklorotiyazid.

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:
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:
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. 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.

Valsartan:
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.

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.

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 anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

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.

Hidroklorotiyazid:
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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum
Amlodipin doğrusal farmakokinetik sergilemektedir.

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 başta değişmemiş ilaç olarak olmak üzere esas olarak dışkı (dozun yaklaşık %83'ü) ve idrar (dozun yaklaşık %13'ü) ile elimine edilmektedir. İntravenöz uygulamanın ardından, valsartanın plazma klerensi yaklaşık 2 L/saattir ve renal klerensi 0.62 L/saattir (toplam klerensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Valsartan, doğrusal farmakokinetik sergiler.

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:
Dağılım ve eliminasyon kinetiği genellikle bi-eksponansiyel bozunma fonksiyonu olarak tanımlanmıştır. 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. Terminal yarı ömür 6-15 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Hidroklorotiyazid, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Amlodipin/ Valsartan/ Hidroklorotiyazid
Normal sağlıklı erişkinlerde oral amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasının ardından, amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazidin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 6-8 saat, 3 saat ve 2 saatte ulaşılmaktadır. Amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonundan amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid emiliminin hızı ve oranı tek dozaj formları verildiğinde gözlenen ile aynıdır.

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, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü neredeyse ikiye katlanmıştır. Hidroklorotiyazidin renal klerensi de böbrek fonksiyonları normal olan, 300 mL/dakika civarında renal klerense sahip hastalara nazaran büyük miktarda azalmaktadır. Bundan dolayı, amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu şiddetli böbrek yetmezliği olan (GFR <30 mL/dakika) hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
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). Karaciğer hastalığı, hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilememektedir ve dozun azaltılmasının gerekli olduğu düşünülmez. Doz azaltması gerekli görülmemektedir. 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:
Amlodipin, valsartan, hidroklorotiyazid, valsartan/hidroklorotiyazid, amlodipin/valsartan ve amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid ile çeşitli hayvan türlerinde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, insanlarda klinik kullanım için amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun gelişimini advers şekilde etkileyecek hiçbir sistemik veya hedef organ toksisitesi bulgusu elde edilmemiştir.

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
Amlodipinin güvenlik verisi klinik öncesi ve klinik açıdan iyi saptanmıştır. Karsinojenisite ve mutajenisite çalışmalarında önemli bulgu gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 10 mg/kg/gün (vücut ağırlığına göre insanda önerilen en yüksek dozun-10 mg- 8 katı) dozda uygulanan amlodipin (erkeklerde 64 gün ve dişilerde çiftleşmeden 14 gün önce) fertiliteyi etkilememiştir.

Gebe sıçan ve tavşanlarda organogenez sırasında oral amlodipin maleat ile günde 10 mg/kg doza dek teratojenisite ya da embriyo/fötal toksisite kanıtı saptanmamıştır. Bununla birlikte yavru boyutu anlamlı düzeyde azalmış (yaklaşık %50) ve intrauterin ölüm anlamlı derecede artmıştır (yaklaşık 5 kat). Sıçanlarda bu dozda amlodipin gestasyon periyodu ve doğum süresini uzatmıştır.

Amlodipin mutajenisite, klastojenisite, üreme performansı ve karsinojenisite açısından test edilmiş ve negatif sonuçlar alınmıştır.

Valsartan
Valsartan mutajenisite, klastojenisite, üreme performansı ve karsinojenisite açısından test edilmiş ve negatif sonuçlar alınmıştır.

Birkaç hayvan türünde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlik çalışmasında insanlarda terapötik dozda valsartan kullanımını engelleyecek bulgu saptanmamıştır. 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. Embriyofötal gelişim çalışmalarında (Segment II) fare, sıçan ve tavşanlarda maternal toksisite ile ilişkili fetotoksisite gözlenmiştir; sıçanlarda ≥200 mg/kg/gün ve tavşanlarda ≥ 10 mg/kg/gün dozlarda. Bir peri ve postnatal gelişim toksisitesi (segment III) çalışmasında son trimestirde ve laktasyonda 600 mg/kg valsartan uygulanan sıçanların yavrularında sağkalımda hafif azalma ve gelişme geriliği gözlenmiştir.

Hidroklorotiyazid
Hidroklorotiyazid mutajenisite, klastojenisite, üreme performansı ve karsinojenisite açısından test edilmiş ve negatif sonuçlar alınmıştır.

Valsartan: Hidroklorotiyazid
Birkaç hayvan türünde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlik çalışmasında insanlarda terapötik dozda valsartan: hidroklorotiyazid kullanımını engelleyecek bulgu saptanmamıştır. Yüksek doz valsartan: hidroklorotiyazid (100:31.25 - 600:187.5 mg/kg) sıçanlarda kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) azalmaya ve renal hemodinamik değişikliklerine (plazma üresinde orta ve şiddetli derecede artış, plazma potasyum ve magnezyum düzeyinde artış, idrar hacmi ve elektrolitlerinde hafif artış, hafif tübüler bazofili ve en yüksek dozlarda afferent arteriolar hipertrofi) neden olmuştur. Marmoset maymunlarında (30:9.375 - 400:125 mg/kg) benzer değişiklikler daha şiddetli olmuştur; özellikle yüksek dozlarda böbrek değişiklikleri üre ve kreatinin artışı ile birlikte nefropatiye yol açmıştır. Marmoset maymunlarda 30: 9.373 - 400: 125 mg/kg dozda gastrointestinal mukoza değişiklikleri de gözlenmiştir. Renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisi de sıçan ve marmoset maymunlarda saptanmıştır. Bu değişikliklerin özellikle marmoset maymunlarında uzun süreli hipotansiyona yol açan aditif etkiden farklı olarak, valsartan: hidroklorotiyazid sinerjik (tek başına valsartana göre 10 kat artış) farmakolojik etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür. İnsanlarda valsartan: hidroklorotiyazid terapötik dozlarında renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisinin önemli

olduğu düşünülmemektedir. Temel klinik öncesi güvenlik bulguları bileşiklerin farmakolojik sinerjik etkilerine atfedilmiştir ve iki bileşik arasında etkileşim kanıtı saptanmamıştır. Klinikte iki bileşiğin etkisi aditiftir ve klinik öncesi bulguların klinik önemi olduğu saptanmamıştır. Valsartan: hidroklorotiyazid kombinasyonu iki bileşik arasında etkileşim kanıtı olmadığından mutajenisite, klastojenisite ya da karsinojenisite açısından test edilmemiştir.

Amlodipin: Valsartan
Birkaç hayvan türünde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlik çalışmasında insanlarda terapötik dozda amlodipin: valsartan kullanımını engelleyecek bulgu saptanmamıştır. Amlodipin: valsartan kombinasyonu ile sıçan ve marmoset maymunlarında 13 haftalık çalışmalar ve sıçanlarda embriyofötal gelişim toksisitesi çalışması yürütülmüştür.

Sıçanlarda 13 haftalık oral toksisite çalışmasında erkeklerde ≥3/48 mg/kg/gün dozda ve dişilerde ≥120/7,5 mg/kg/dozlarında amlodipin/valsartan ile ilişkili glandular mide inflamasyonu gözlenmiştir. 13 haftalık marmoset çalışmasında herhangi bir dozda bu tür etkiler gözlenmemiştir. Fakat marmoset maymunlarda yüksek dozda kalın bağırsakta inflamasyon ortaya çıkmıştır (etki görülmeyen doz ≤5/80 mg/kg/gün). Amlodipin/valsartan kombinasyonu ile klinik çalışmalarda gözlenen gastrointestinal advers etkiler monoterapilere göre daha sık olmamıştır.

Amlodipin: valsartan kombinasyonu iki bileşik arasında etkileşim kanıtı olmadığından mutajenisite, klastojenisite ya da karsinojenisite açısından test edilmemiştir.

Sıçanlarda 5:80 mg/kg/gün, 10:160 mg/kg/gün ve 20:320 mg/kg/gün dozlarda amlodipin: valsartan ile yürütülen oral embriyofötal gelişme çalışmasında tedavi ile ortaya çıkan maternal ve fötal etkiler (belirgin maternal toksisite varlığında gözlenen gelişme geriliği ve değişimler) yüksek doz kombinasyonu ile gözlenmiştir. Embriyofötal etkiler için advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) 10:160 mg/kg/gün amlodipin: valsartan olmuştur. Bu dozlar insanda önerilen en yüksek dozun (10/320 mg/60 kg) sağladığı sistemik maruziyetin sırasıyla 4,3 ve 2,7 katıdır.

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
24 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Adı **:** SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi **:** İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No: 14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel **:** 0 212 362 18 00
Faks **:** 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI
2015/181

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 20.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ