

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOLEX PLUS 5 mg/160 mg/12.5 mg tedavi paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

CARDOLEX PLUS 5 mg/160 mg/12.5 mg tedavi paketindeki her blister, amlodipin 5 mg tablet ve valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet içerir.

Amlodipin 5 mg tablet:

#### **Etkin madde:**

Her tablet, 5 mg amlodipine eşdeğer 6.935 mg amlodipin besilat içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Sodyum nişasta glikolat 4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet:

#### **Etkin maddeler:**

Her film tablet 160 mg valsartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Laktoz monohidrat 2.94 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet ve film tablet (Tedavi paketi)

Amlodipin 5 mg tablet: Beyaz, çentikli yuvarlak tablet

Valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet: Çentiksiz, kiremit renkli, oblong film tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Esansiyel hipertansiyonun tedavisi
- CARDOLEX PLUS, tekli antihipertansif ilaç ile kontrol altına alınamayan hipertansiyon tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Önerilen doz: Günde bir defa 1 adet amlodipin 5 mg tablet ile birlikte 1 adet Valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet veya gerektiğinde, günde bir defa 1 adet amlodipin 10 mg tablet ile birlikte 1 adet Valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet ya da günde bir defa 1 adet amlodipin 5 mg tablet ile birlikte 1 adet Valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/25 mg film tablettir.

Bu kombinasyon tedavisi için maksimum tavsiye edilen günlük doz, 10 mg amlodipin ve 320 mg valsartan / 25 mg hidroklorotiyazid olarak bildirilmiştir.

##### **Uygulama şekli:**

CARDOLEX PLUS aç veya tokken alınabilir. CARDOLEX PLUS'ın bir miktar su ile alınması önerilir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hastaların kreatinin klerensi > 30 ml/dakika olursa, CARDOLEX PLUS tedavisi izlenebilir. Daha şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, CARDOLEX PLUS kullanılmamalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda CARDOLEX PLUS kullanılmamalıdır. Daha az karaciğer bozukluğu olan hastalar ise, karaciğer fonksiyonundaki kötüleşme açısından izlenmelidir.

### **Pediyatrik Popülasyon:**

CARDOLEX PLUS'ın çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği hakkında herhangi bir veri yoktur.

### **Geriatrik Popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddelere, diğer sülfonamid türevi ilaçlara, dihidropiridin türevlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ya da kolestazda,
- Anüri, şiddetli böbrek yetmezliğinde [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>] ve diyaliz hastalarında,
- Gebelikte (bkz. bölüm 4.6) kontrendikedir.

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

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar:

Kontrollü çalışmalarda, komplikasyonsuz hipertansiyonu olan ve amlodipin/ valsartan/ hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastaların %1.7'sinde aşırı hipotansiyon görülmüştür. Aktif bir renin-anjiyotensin sistemi olan (hacim ve/veya tuz yetersizliği olan ve yüksek dozlarda diüretikler alanlar gibi) ve anjiyotensin reseptör blokörleri alan hastalarda semptomatik hipotansiyon oluşabilir. CARDOLEX PLUS uygulamadan önce bu durum düzeltilmelidir.

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

Serum elektrolit değişiklikleri:

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

Tiyazid diüretikleriyle tedavi gören hastalarda hipokalemi bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid tedavisi gören tüm hastalar sıvı veya elektrolit dengesizliğini gösteren klinik belirtiler (hiponatremi, hipokloremik alkaloz ve hipokalemi) açısından gözlenmelidir.

Tiyazidlerin magnezyum üriner atılımını artırdığı gösterilmiştir. Bu durum hipomagnezemiye yol açabilir.

Tiyazidler, kalsiyum üriner atılımını azaltabilir. Tiyazidler kalsiyum metabolizmasındaki bilinen hastalık durumları dışında serum kalsiyum seviyelerinde hafif artışa neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi gizli bir hiperparatiroidizmin işareti olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid tedavisi kesilmelidir.

Renal arter stenozu:

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

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dakika), CARDOLEX PLUS kullanılmamalıdır. Hastaların kreatinin klerensi  $> 30$  ml/dakika olursa, CARDOLEX PLUS tedavisi izlenebilir.

Tiyazidler böbrek yetmezliği olan hastalarda azotemiye yol açabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın kümülatif etkileri gelişebilir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyen karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, diüretik kullanımından oluşan sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabilir.

Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda CARDOLEX PLUS kullanılmamalıdır. Safra obstrüktif bozukluğu olan hastalar dahil olmak üzere hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara CARDOLEX PLUS uygulanırken, karaciğer veya böbrek fonksiyonundaki kötüleşme dikkatle takip edilmelidir.

Kolestazi olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır.

Primer hiperaldosteronizm:

Primer bir hastalıktan dolayı renin-anjiyotensin sistemleri etkilenmiş olan primer hiperaldosteronizmlili hastalar bir anjiyotensin II antagonisti olan valsartan ile tedavi edilmemelidir.

Kalp yetmezliği:

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

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

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Aort ya da mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati şikayeti bulunan hastalarda CARDOLEX PLUS tedavisine başlanmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:

Alerji veya bronşiyal astım hikayesi bulunmasından bağımsız olarak hidroklorotiyazid alan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Sistemik lupus eritematozus:

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

Lityum etkileşimi:

Lityum genellikle tiyazidlerle birlikte verilmemelidir.

Diğer metabolizma bozuklukları:

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretikler, glukoz toleransını değiştirebilir; kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeylerini yükseltebilir.

CARDOLEX PLUS tedavi paketinde bulunan valsartan/hidroklorotiyazid tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CARDOLEX PLUS tedavi paketinde bulunan amlodipin tablet her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

CYP3A4 inhibitörleri:

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

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

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

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar:

Diğer:

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

Valsartan ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımları önerilmeyenler:

Lityum:

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

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum katkıları, potasyum içeren tuz katkıları ve potasyum düzeylerini artıracak diğer maddeler:

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

Birlikte kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

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

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

Diğer:

Valsartan tekbaşına tedavi olarak kullanıldığında şu ilaçlarla klinik anlama sahip ilaç etkileşimleri saptanmamıştır: simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar:

Diğer antihipertansif ajanlar:

Yaygın olarak kullanılan antihipertansif ajanlar (örn. alfa blokörler) ve hipotansif advers etkilere yol açabilen diğer tıbbi ürünler (örn. trisiklik antidepresanlar, benign prostat hiperplazisi tedavisi için kullanılan alfa blokörler) kombinasyonun antihipertansif etkisini artırabilir.

Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:

Aşağıdaki ilaçlar, birlikte verilmesi durumunda tiyazid diüretiklerle etkileşebilir:

Alkol, barbitüratlar veya narkotikler:

Ortostatik hipotansiyon gelişebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):  
Antidiyabetik ilaçta doz ayarlaması gerekebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar: Aditif etki

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:  
Hidroklorotiyazidin absorpsiyonu anyonik değiştirici reçinelerin varlığında bozular.  
Kolestiramin veya kolestipol reçinelerinin tek dozları hidroklorotiyazidi bağlar ve gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu sırasıyla % 85 ve % 43'e varan düzeylerde azaltır.

Kortikosteroidler, ACTH:  
Ağır elektrolit kaybı, özellikle hipokalemi

Presör aminler (örn. Norepinefrin):  
Presör aminlere yanıtta azalma görülebilir; ancak kullanımından kaçınmayı gerektirecek düzeyde değildir.

Nondepolarizan çizgili kas gevşeticileri (örn. Tubokürarin):  
Kas gevşeticisine yanıtta olası bir artış.

Lityum:  
Lityum genellikle diüretiklerle birlikte verilmemelidir. Diüretik ajanlar lityumun renal klerensini azaltır ve lityum toksisitesi riskini artırır.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar:  
Bazı hastalarda, non-steroid antiinflamatuvar ajan kullanımı tiyazid diüretiklerin antihipertansif, natriüretik ve diüretik etkilerini azaltabilir.

Karbamazepin:  
Semptomatik hiponatremi gelişebilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**  
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: Birinci trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**  
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

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

Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu tiyazid grubu diüretiklere intrauterin olarak maruz kalınmasına fetal veya neonatal trombositopeni eşlik eder ve erişkinlerde görülen diğer advers reaksiyonlarla birlikte görülebilir.

CARDOLEX PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

İkinci ve üçüncü trimesterlerde gebe kadınlara valsartan gibi anjiyotensin reseptör agonistlerinin uygulanmasının gelişmekte olan fetüste hasar ya da ölüme neden olduğu bildirilmiştir.

Gebe kadınlar kazayla valsartan aldıklarında spontan düşük, oligohidramnios ve yenidoğanda böbrek disfonksiyonu bildirilmiştir. Eğer tedavi sırasında gebelik saptanırsa CARDOLEX PLUS en kısa zamanda bırakılmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

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

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Amlodipin ile kombine olarak valsartan/hidroklorotiyazid alan hastaların katıldığı kontrollü klinik çalışmalarda görülen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

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

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, influenza, farenjit, viral gastroenterit, rinit, idrar yolu enfeksiyonu.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiponatremi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon, uykusuzluk

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi, somnolans, senkop, dikkat bozukluğu, postüral baş dönmesi, letarji, sinüs baş ağrısı, tremor

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme, görme bozukluğu

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo, tinnitus, orta kulak enfeksiyonu

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpitasyon

**Vasküler hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dispne, nazal konjesyon, öksürük, faringolaringeal ağrı

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi, bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Diyare, abdominal ağrı, kusma, ağız kuruluğu, gastrit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pirürit, hiperhidroz, gece terlemeleri, döküntü

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas spazmları, sırt ağrısı, artralji

Yaygın olmayan: Kol-bacak ağrısı, artralji, kas-iskelet ağrısı, kas zayıflığı, kas-iskelet zayıflığı, eklem şişmesi, boyun ağrısı, osteoartrit, ligament zedelenmesi

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pollakiüri

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ödem, yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, kırıklık

Amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid ile daha önce bildirilmiş olan advers reaksiyonlar:



Amlodipin:

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

En yaygın gözlemlenen advers olay kusma olmuştur.

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

Diğer advers olaylar olarak angina pektoris, kolestatik sarılık, AST ve ALT enzimlerinde artış, purpura, deri döküntüsü ve kaşıntı gelişebilir.

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

Valsartan:

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

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

Diğer advers olaylar olarak, özellikle böbrek yetmezliği ya da diüretikler ile tedavi edilen hastalarda değişmiş böbrek fonksiyonu, anjiyoödem ve aşırı duyarlılık (vaskülit, serum hastalığı) gelişebilir.

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

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

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

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid dahil tiyazid grubu diüretik monoterapisi alan hastalarda aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Yaygın: Ürtiker ve deri döküntülerinin diğer formları, iştah kaybı, hafif bulantı ve kusma, postüral hipotansiyon, impotens.

Seyrek: Fotosensitizasyon, karında sıkıntı hissi, kabızlık, intrahepatik kolestaz veya sarılık, kalpte aritmiler, baş ağrısı, uyku bozuklukları, depresyon, bazen purpura ile birlikte olmak üzere trombositopeni.

Çok seyrek: Nekrotizan vaskülit ve toksik epidermal nekroliz, lupus eritematozus benzeri deri reaksiyonları, derideki lupus eritematozusun reaktivasyonu, pankreatit, lökopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, aşırı duyarlık reaksiyonları, pnömonit ve akciğer ödemi dahil solunum sorunları.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Belirtiler:

Valsartan ile majör doz aşımı semptom muhtemelen baş dönmesi ile birlikte olan belirgin hipotansiyondur. Amlodipin ile doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve refleks taşikardiye neden olabilir. Fatal sonuçla birlikte şoku da içeren belirgin ve potansiyel olarak uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazide bağlı olarak en yaygın gözlenen belirti ve semptomlar, aşırı diürezin neden olduğu elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidratasyondur. Eğer digital tedavisi de uygulanırsa, hipokalemi kardiyak aritmiyi artırabilir.

Tedavi:

Eğer alım yakın zamanlı ise kusmanın uyarılması ya da gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülere amlodipin alımından hemen sonra ya da iki saat içinde verilen aktif karbonun, amlodipin emilimini anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Aşırı CARDOLEX PLUS dozuna bağlı klinik açıdan anlamlı hipotansiyon, kardiyak ve respiratuar fonksiyonun sıkı takibi, ekstremitelerin yükseltilmesi ve dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler desteği düşündürür.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

CARDOLEX PLUS, hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol için birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip üç antihipertansif ilacı kombine etmektedir: Amlodipin kalsiyum antagonistleri sınıfı, valsartan anjiyotensin II antagonistleri sınıfı ve hidroklorotiyazid ise tiyazid diüretikler sınıfı ilaçlara dahildir. Bu maddelerin kombinasyonu, additif bir antihipertansif etki oluşturarak, her bir ilacın tek başına sağladığından daha fazla kan basıncı düşüşü oluşturur.

Amlodipin:

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum kanal blokörü

ATC Kodu: C08CA01

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

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozlarda uygulandıktan sonra, amlodipin, ayakta ve yatar pozisyonadaki kan basıncında azalmaya neden olan bir vazodilatasyon oluşturur.

Kronik dozlamada, kan basıncındaki bu düşümlere kalp hızı ya da plazma katekolamin düzeylerinde anlamlı bir değişim eşlik etmez.

Plazma konsantrasyonları, hem genç hem de yaşlı hastalarda etkiyle ilişkilidir.

Normal böbrek fonksiyonu olan hipertansif hastalarda, amlodipinin terapötik dozları renal vasküler dirençte bir azalma ve glomerüler filtrasyon hızında bir artış oluşturmuş, filtrasyon fraksiyonu ya da proteinüride bir değişiklik olmadan etkin renal plazma akışı sağlamıştır.

Amlodipin ile tedavi edilen ve normal ventrikül fonksiyonuna sahip hastalarda istirahat ve egzersiz (ya da hız denetimi) sırasındaki hemodinamik kardiyak fonksiyon ölçümleri diğer kalsiyum kanal blokerleriyle 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 blokerlerle birlikte verilse dahi, sağlıklı hayvan ve insanlarda terapötik doz aralığında verildiğinde, bir negatif inotropik etki oluşturmamıştır.

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

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

Valsartan / hidroklorotiyazid:

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (valsartan) - diüretikler (hidroklorotiyazid) kombinasyonu

ATC Kodu: C09D A03

## Valsartan:

Valsartan, oral olarak aktif, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Selektif olarak, anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu AT<sub>1</sub> reseptör alttıpi üzerinde etkili olur. Valsartan ile AT<sub>1</sub> reseptörü blokajının ardından artan plazma anjiyotensin II düzeyleri, AT<sub>1</sub> reseptörünün etkisini dengeliyor gibi görünen bloklanmamış AT<sub>2</sub> reseptörünü uyarabilir. Valsartan, AT<sub>1</sub> reseptöründe herhangi bir kısmi agonist aktivite oluşturmaz ve AT<sub>2</sub> reseptörüne kıyasla AT<sub>1</sub> reseptörü için daha güçlü bir affiniteye (yaklaşık 20.000 kat) sahiptir.

Valsartan, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren, bradikinini degrade eden ve aynı zamanda kininaz II olarak da bilinen ADE'yi inhibe etmez. ADE üzerinde etki olmadığı ve bradikinini ya da P maddesinde artış olmadığı için, anjiyotensin II antagonistlerinin öksürük ile ilişkili olma olasılığı yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, kuru öksürük sıklığı bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlere kıyasla valsartan ile tedavi edilen hastalarda anlamlı biçimde ( $p < 0.05$ ) daha düşük olmuştur (sırasıyla % 7.9'a karşı % 2.6).

ADE inhibitörü tedavisi sırasında kuru öksürük öyküsü olan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, valsartan alan çalışma deneklerinin %19.5'i ve bir tiyazid diüretigi alanların % 19'u öksürük yaşarken, bu oran bir ADE inhibitörüyle tedavi edilenlerde % 68.5 olmuştur ( $p < 0.05$ ). Valsartan kardiyovasküler düzenleme açısından önemli olduğu bilinen başka hormon reseptörlerine ya da iyon kanallarına bağlanmaz ya da onları bloke etmez .

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

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

Valsartanın, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA sınıf II-IV) hastane yatışlarını anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bir ADE inhibitörü ya da bir beta bloker almayan hastalarda yarar çok daha fazla olmuştur. Valsartanın ayrıca miyokard infarktüsü sonrasında sol ventrikül disfonksiyonu ya da sol ventrikül yetmezliği olan klinik açıdan stabil hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

## Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiktir. Tiyazidler, elektrolit reabsorbsiyonunun renal tübüler mekanizmalarını etkiler ve yaklaşık eşdeğer miktarlarda sodyum ve klorür atılımını artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltarak, plazma renin aktivitesinin ve aldosteron salgısının artmasına, idrar ile daha fazla potasyum kaybına ve serum potasyum düzeyinin azalmasına yol açar. Renin-aldosteron bağlantısını kuran, angiotensin II'dir, bu nedenle tiyazid grubu bir diüretikle birlikte bir angiotensin II reseptör antagonistinin verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

Tiyazidlerin antihipertansif etki mekanizması bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazid oral olarak alındıktan sonra, diürez 2 saat içinde başlar, yaklaşık 4 saatte doruk seviyelere ulaşır ve yaklaşık 6-12 saat süreyle devam eder.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Amlodipin:

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Valsartan:

#### Emilim:

Valsartan tek başına terapötik dozlarda oral olarak uygulandıktan 2-4 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Ortalama mutlak biyoyararlanım % 23'dür. Valsartan, çoklu eksponansiyel eksilme kinetiği göstermektedir ( $t_{1/2\alpha} < 1$  saat ve  $t_{1/2\beta}$  yaklaşık 9 saat). Tok ve aç gruplardaki doz sonrası 8 saatlik plazma valsartan konsantrasyonları benzer olsa da, gıdalar, valsartan maruziyetini (EAA ile ölçüldüğü üzere) yaklaşık % 40 ve doruk plazma konsantrasyonunu ( $C_{max}$ ) yaklaşık % 50 azaltmaktadır. Bununla birlikte, bu EAA azalmasına terapötik etkide klinik açıdan anlamlı bir azalma eşlik etmez ve bu nedenle valsartan aç ya da tok verilebilir.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Valsartan, doğrusal farmakokinetik sergiler.

#### Hidroklorotiyazid:

#### Emilim:

Ağızdan alınan hidroklorotiyazid hızla emilir ( $t_{max}$  yaklaşık 2 saattir). Oral hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı % 60-80'dir. Hidroklorotiyazidin yemeklerle birlikte alınmasının, açlık durumuna kıyasla sistemik biyoyararlanımı artırdığından söz eden yayınlar kadar, azalttığından söz eden yayınlar da vardır. Ancak bu etkiler hafiftir ve klinikte önemi azdır.

#### Dağılım:

Dağılım ve eliminasyon kinetikleri genellikle bi-eksponansiyel azalma fonksiyonu şeklinde tarif edilmiştir. Dağılım hacmi 4-8 L/kg'dır. Dolaşımdaki hidroklorotiyazid % 40-70 oranında serum proteinlerine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid biyotransformasyona uğramaz fakat böbrekte hızla elimine olur.

#### Eliminasyon:

Emilen dozun > %95'i değişmemiş olarak idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Terminal yarı-ömrü 6-15 saattir.

#### Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Terapötik alanda ortalama EAA artışı lineer olup kullanılan dozla orantılıdır. Tekrarlanan doz kullanımında hidroklorotiyazid kinetiği değişmez ve günde tek doz şeklindeki kullanımda birikim minimaldir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

Amlodipinin farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinden anlamlı biçimde etkilenmez. Farklı düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi ile ölçülür) ile valsartana maruziyet (EAA ile ölçülür) arasında belirgin bir ilişki yoktur. Bu nedenle, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Hidroklorotiyazidin renal klerensinde pasif filtrasyon ve böbrek tübülleri içerisine aktif sekresyon söz konusudur. Vücuttan neredeyse tamamı böbrek yoluyla uzaklaştırılan bir bileşikten beklendiği üzere böbrek fonksiyonu, hidroklorotiyazid kinetiği üzerinde belirgin etkiye sahiptir.

### Karaciğer yetmezliği:

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

Karaciğer hastalığı hidroklorotiyazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez.

### Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

### Geriyatrik:

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

Gençlerle karşılaştırıldığında, valsartana sistemik maruziyet biraz daha yüksektir, ancak bunun herhangi bir klinik anlamı olduğu gösterilmemiştir.

Sınırlı veriler hidroklorotiyazidin sistemik klerensinin, ileri yaştaki hem sağlıklı hem de hipertansif kişilerde, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla azaldığı izlenimini vermektedir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

### **Amlodipin:**

0.5, 1.25 ve 2.5 mg'lık günlük dozaj düzeylerini sağlayan konsantrasyonlarda iki yıla kadar süreyle amlodipin ile tedavi edilen sıçanlar ve farelerde ilacın karsinojenik etkisine ait hiçbir kanıt görülmemiştir. mg/m<sup>2</sup> bazında fareler için en yüksek doz, maksimum tavsiye edilen insan dozu olan 10 mg amlodipin/gün'e benzerdir. mg/m<sup>2</sup> bazında sıçanlar için en yüksek doz, maksimum tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık iki katıdır.

Amlodipin ile yapılan mutajenite çalışmaları gen veya kromozom düzeyinde ilaca bağlı herhangi bir etki göstermemiştir.

10 mg amlodipin/kg/gün'e kadar dozlarda (mg/m<sup>2</sup> bazında 10 mg/gün'lük maksimum tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 10 katı) amlodipin ile oral olarak tedavi edilen sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir.

Valsartan:

Valsartan sırasıyla 160 ve 200 mg/kg/gün'e kadar dozlarda 2 yıla kadar süreyle farelere ve sıçanlara uygulandığında, herhangi bir karsinojenite kanıtı görülmemiştir. Fareler ve sıçanlardaki bu dozlar, mg/m<sup>2</sup> bazında 320 mg/gün'lük maksimum tavsiye edilen insan dozunun sırasıyla yaklaşık 2.4 ve 6 katıdır.

Mutajenite tayinleri gen veya kromozom düzeyinde valsartana bağlı herhangi bir etki göstermemiştir. Bu tayinler: Salmonella ve E. coli ile yapılan bakteriyel mutajenite testleri, Çin hamster V79 hücreleri ile yapılan gen mutasyon testi, Çin hamster yumurtalık hücreleri ile yapılan sitogenetik test ve sıçan mikronukleus testidir.

Valsartan 200 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda erkek veya dişi sıçanların üreme performansı üzerinde herhangi bir advers etki göstermemiştir. Bu doz mg/m<sup>2</sup> bazında maksimum tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 6 katıdır.

Hidroklorotiyazid:

Farelerde ve sıçanlarda Ulusal Toksikoloji Programının (UTP) yardımlarıyla yapılan iki yıllık çalışmalar, dişi farelerde (yaklaşık 600 mg/kg/gün'e kadar dozlarda) veya erkek ve dişi sıçanlarda (yaklaşık 100 mg/kg/gün'e kadar dozlarda) hidroklorotiyazidin karsinojenik potansiyeline ait herhangi bir kanıt göstermemiştir. Ancak, UTP erkek farelerde hepatokarsinojenite için şüpheli bir kanıt bulmuştur.

*Salmonella typhimurium* türlerine ait Ames mutajenite tayini, kromozomal sapmalar için yapılan Çin Hamster yumurtalık testi veya fare germinal hücre kromozomları ve Çin hamster kemik iliği kromozomları kullanılarak yapılan tayinlerde hidroklorotiyazid genotoksik bulunmamıştır. Klastojenite ve fare lenfoma hücre (mutajenite) tayinlerinde pozitif test sonuçları elde edilmiştir.

Hidroklorotiyazid sırasıyla 100 ve 4 mg/kg'a kadar dozlarda farelere ve sıçanlara uygulandığında fertiliteleri üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Farelere ve sıçanlara verilen hidroklorotiyazid dozları mg/m<sup>2</sup> bazında maksimum tavsiye edilen insan dozunun sırasıyla 19 ve 1.5 katıdır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Amlodipin 5 mg Tablet:

Mikrokristalin selüloz (PH 102)

Dibazik kalsiyum fosfat (susuz)

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat



Valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet:

Mikrokristalin selüloz PH 102  
Prejelatinize nişasta  
Koloidal silikon dioksit  
Magnezyum stearat  
Laktoz monohidrat  
Hidroksipropil metilselüloz  
Titanyum dioksit  
Polietilen glikol 3000  
Methocel E 6/Demir oksit kırmızısı  
Triasetin  
Demir oksit sarısı

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

## **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**

28 adet amlodipin 5 mg tablet ve 28 adet valsartan/hidroklorotiyazid 160 mg/12.5 mg film tablet içeren 4 adet PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj

## **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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
Adresi : Büyükdere Cad. 34398 Maslak - İstanbul  
Tel No : (212) 285 26 70  
Faks No : (212) 285 01 81

## **8. RUHSAT NUMARASI**

229/48

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.02.2011  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**