

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDOLEX 5 mg/160 mg tedavi paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

CARDOLEX 5 mg/160 mg tedavi paketindeki her blister, amlodipin 5 mg tablet ve valsartan 160 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 160 mg film tablet:

**Etkin madde:**

Her film tablet, 160 mg valsartan içerir.

**Yardımcı maddeler:**

Laktoz monohidrat 3.15 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 160 mg film tablet: Oblong, çentiksiz, sarı renkli film tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Tek başına amlodipin (veya başka bir dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü) ya da tek başına valsartan (veya başka bir anjiyotensin II reseptör blokörü) monoterapisiyle yeterli düzeyde kan basıncı kontrolü sağlanamayan bir hasta, CARDOLEX ile kombinasyon tedavisine geçebilir.

Önerilen doz: Günde bir defa 1 adet amlodipin 5 mg tablet ile birlikte 1 adet valsartan 160 mg film tablet ya da günde bir defa 1 adet amlodipin 10 mg tablet ile birlikte 1 adet valsartan 160 mg film tablettir.

**Uygulama şekli:**

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

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

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hafiften ortaya değişen düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde potasyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde CARDOLEX kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği ya da safra obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Kolestazi olmaksızın hafiften ortaya değişen düzeylerde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen en yüksek doz 80 mg valsartandır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde CARDOLEX kullanılmamalıdır.

### **Pediyatrik Popülasyon:**

Güvenlilik ve etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle CARDOLEX'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

### **Geriatrik Popülasyon:**

Yaşlı ya da genç hastalarda benzer dozlarda kullanıldıkları zaman amlodipin ve valsartan eşit düzeyde iyi tolere edildiği için normal doz rejimleri önerilir. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda doz artırımını esnasında dikkatli olunmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddelere, dihidropiridin türevlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, biliyer siroz ya da kolestazda,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30 ml/dak/1.73 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:

Plasebo kontrollü çalışmalarda, komplikasyonsuz hipertansiyonu olan ve amlodipin/valsartan ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde aşırı hipotansiyon görülmüştür. Aktif bir renin-anjiyotensin sistemi olan (hacim ve/veya tuz yetersizliği olan ve yüksek dozlarda diüretikler alanlar gibi) ve anjiyotensin reseptör blokörleri alan hastalarda semptomatik hipotansiyon oluşabilir. CARDOLEX uygulamadan önce bu durumun düzeltilmesi ya da tedavinin başında yakın tıbbi takip önerilir.

CARDOLEX 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.

Hiperkalemi:

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.

Renal arter stenozu:

Tek ya da çift taraflı arter stenozu, tek bir böbrekte stenoz bulunan hastalarda CARDOLEX kullanımıyla ilgili veri yoktur.

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 transplantasyonu:

Bugüne kadar geçmişte böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda güvenli CARDOLEX kullanımıyla ilgili deneyim yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Hafiften ortaya değişen düzeylerde böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR > 30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddetteki böbrek yetmezliğinde potasyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Karaciğer yetmezliği:

Valsartan, daha çok değişmeden safra yoluyla elimine edilirken, amlodipin yoğun bir şekilde karaciğerde metabolize olmaktadır. CARDOLEX, karaciğer yetmezliği ya da safra obstrüksiyonu bulunan hastalara uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır. Kolestatı 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 Birliği Sınıflaması) III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipin ile yapılan uzun-süreli, 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:

Tüm diğer vazodilatatörlerle olduğu gibi, aort ya da mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati şikayeti bulunan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

Laboratuvar bulguları:

Amlodipin/valsartan ile tedavi edilen çok az sayıda hipertansif hastada başlangıca kıyasla laboratuvar testlerinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. Plasebo grubuna (% 4.5) kıyasla amlodipin/valsartan (% 5.5) ve valsartan monoterapisi (% 5.5) gruplarında biraz daha yüksek kan üre nitrojeni saptanmıştır.

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

CARDOLEX 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 antiinflatuvar 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.

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

CARDOLEX 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 en kısa zamanda bırakılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Valsartan ve/veya amlodipinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda valsartan, emziren sütüne geçmektedir. Bu nedenle, emziren kadınların CARDOLEX kullanmamaları ya da 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 alan hastaların katıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

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

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla dizilmiştir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Nazofarenjit, influenza

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Seyrek: Anksiyete

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, somnolans, postüral baş dönmesi, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Taşikardi, çarpıntılar

Seyrek: Senkop

### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Öksürük, faringolaringeal ağrı

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, eritem

Seyrek: Hiperhidroz, eksanem, pruritus

**Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Eklem şişmesi, sırt ağrısı, artralji

Seyrek: Kas spazmı, ağırlık hissi

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Pollakiüri, poliüri

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Erektile disfonksiyon

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ödem, çukur ödem, yüz ödemi, periferik ödem, fatig, kızarma, asteni, sıcak basması

Kombinasyon ile ilgili ek bilgi

Amlodipinin bilinen bir etkisi olan periferik ödem, tek başına amlodipin alanlara kıyasla amlodipin/valsartan kombinasyonu alan hastalarda genellikle daha düşük bir sıklıkta gözlemlenmiştir. Çift-kör, kontrollü klinik çalışmalarda, doza göre periferik ödem sıklığı aşağıdaki şekilde olmuştur:

Periferik ödem yaşayan hastaların %'si	Valsartan (mg)					
	0	40	80	160	320	
Amlodipin (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	-	-	9.0	9.5

Tüm dozlara göre amlodipin/valsartan kombinasyonu ile ortalama periferik ödem sıklığı % 5.1 olmuştur.

Amlodipin ve valsartan 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 pectoris, 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 duyarlık (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 kreatinin 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.

#### **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 .



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 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. Kullanımı açısından bir kontrendikasyon yoksa bir vazokonstriktör vasküler tonus ve kan basıncının düzeltilmesine yardımcı olabilir. Hem valsartanın, hem de amlodipinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması mümkün değildir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonisti (valsartan) ve kalsiyum kanal blokör (amlodipin) kombinasyonu  
ATC Kodu: C09DB01

CARDOLEX, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını kontrol için birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip iki antihipertansif ilacı kombine etmektedir: Amlodipin, kalsiyum antagonistleri sınıfı, valsartan ise anjiyotensin II (Ang II) antagonisti sınıfı ilaçlara dahildir. Bu maddelerin kombinasyonu, additif bir antihipertansif etki oluşturarak, her bir ilacın tek başına sağladığından daha fazla kan basıncı düşüşü oluşturur.

Amlodipin:

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 pozisyondaki 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:

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 alttipi 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 bradikininin 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.

Amlodipin/Valsartan:

İki plasebo kontrollü çalışmada, 1.400'ün üzerinde hipertansif hasta günde bir kez amlodipin/valsartan kombinasyonu almıştır. Hafiften ortaya değişen düzeyde komplikasyonu olmayan esansiyel hipertansiyonlu erişkinler (oturma durumunda ortalama diyastolik kan basıncı  $\geq 95$  ve  $< 110$  mmHg) katılmıştır. Yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalar (kalp yetmezliği, tip I ve zayıf kontrol altında tip II diyabet ve bir yıl içinde miyokard infarktüsü ya da inme öyküsü) hariç tutulmuştur.

Amlodipin ve valsartan kombinasyonu terapötik doz aralığında kan basıncında dozla ilişkili additif azalma sağlamaktadır. Kombinasyonun tek bir dozunun antihipertansif etkisi 24 saat süreyle devam etmiştir.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, diyastolik kan basıncı  $\geq 95$  mmHg ve  $< 110$  mmHg olan hipertansif hastaların katıldığı 2 plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. İlk çalışmada (başlangıç kan basıncı 153/99 mmHg), 5/80 mg, 5/160 mg ve 5/320 mg dozlarındaki amlodipin/valsartan kombinasyonu kan basıncını 20-23/14-16 mmHg düşürürken plasebo ile bu düşüş 7/7 mmHg olmuştur. İkinci çalışmada (başlangıç kan basıncı 157/99 mmHg), 10/160 mg ve 10/320 mg dozlarındaki amlodipin/valsartan kombinasyonu, kan basıncını 28/18-19 mmHg düşürürken plasebo ile bu düşüş 13/9 mmHg olmuştur.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, paralel gruplu bir çalışma, valsartan 160 mg ile uygun bir kontrol sağlanamayan hastalardan, amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg ile tedavi edilenlerin % 75'inde ve amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg ile tedavi edilenlerin ise % 62'sinde kan basıncının normale döndüğünü (çalışmanın sonunda oturma pozisyonunda diyastolik KB  $< 90$  mmHg), valsartan 160 mg'da kalan hastalarda bu oranın % 53 olduğunu göstermiştir. Sadece valsartan 160 mg'da kalan hastalarla karşılaştırıldığında, amlodipin 10 mg ve 5 mg eklenmesi, sistolik/diyastolik kan basıncında fazladan sırasıyla 6/4.8 mmHg ve 3.9/2.9 mmHg azalma sağlamıştır.

Çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif kontrollü, paralel gruplu bir çalışma, amlodipin 10 mg ile uygun bir kontrol sağlanamayan hastalardan, amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg ile tedavi edilenlerin % 78'inde kan basıncının normale döndüğünü (çalışmanın sonunda oturma pozisyonunda diyastolik KB  $< 90$  mmHg), amlodipin 10 mg'da kalan hastalarda bu oranın % 67 olduğunu göstermiştir. Sadece amlodipin 10 mg'da kalan hastalarla karşılaştırıldığında, valsartan 160 mg eklenmesi, sistolik/diyastolik kan basıncında fazladan sırasıyla 2.9/2.1 mmHg azalma sağlamıştır.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, ayrıca diyastolik kan basıncı  $\geq 110$  mmHg ve  $< 120$  mmHg olan 130 hipertansif hastanın katıldığı bir aktif kontrollü çalışmada çalışılmıştır. Bu çalışmada (başlangıç kan basıncı 171/113 mmHg) 5 mg/160 mg'lık bir amlodipin/valsartan kombinasyonu doz rejiminin 10 mg/160 mg şeklinde artırılması, oturma durumunda kan basıncını 36/29 mmHg azaltırken, 10 mg/12.5 mg'lık lisinopril/hidroklorotiazid doz rejiminin 20 mg/12.5 mg olarak artırılması 32/28 mmHg azalma sağlamıştır.

İki uzun süreli takip çalışmasında amlodipin/valsartan kombinasyonunun etkisi bir yıl süresince devam etmiştir. Amlodipin/valsartan kombinasyonunun aniden kesilmesi kan basıncında hızlı bir artışa neden olmamıştır.

Amlodipin 5 mg ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, amlodipin/valsartan 5 mg/80 mg, daha az ödemle amlodipin 10 mg'a benzer kan basıncı kontrolü sağlayabilir. Amlodipin 5 mg ile yeterli kontrol sağlanan ancak kabul edilemez düzeyde ödem gelişen hastalarda, amlodipin/valsartan 5 mg/80 mg daha az ödemle benzer kan basıncı kontrolü sağlayabilir.

Yaş, cinsiyet ve ırk amlodipin/valsartan kombinasyonuna yanıtı etkilememektedir.

Amlodipin/valsartan kombinasyonu, hipertansiyon dışında herhangi bir popülasyonda çalışılmamıştır. Valsartan miyokard infarktüsü sonrası hastalarında ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmıştır. Amlodipin, kronik stabil angina, vazospastik angina ve anjiyografik olarak belgelenmiş koroner arter hastalığında çalışılmıştır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

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.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek/Karaciğer 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, hafiften ortaya değişen derecelerde böbrek yetmezliği bulunan hastalar alışılmış başlangıç dozunu alabilirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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 (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

### Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

### Geriatrik:

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. Bu iki ilaç, genç ve yaşlı hastalarda eşit düzeyde iyi tolere edildiği için, normal doz rejimleri önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

Sıçan ve marmosetlerde kombinasyon ile 13 hafta süren hayvan çalışmaları ve embriyofötal gelişim toksisitesini incelemek için de sıçanlarda çalışmalar yapılmıştır. Toksikolojik bulgular gözlenmemiştir ve bunlar insanlarda terapötik kullanım açısından anlamlıdır.

Sıçanlarda yapılan 13 haftalık bir oral toksisite çalışmasında, erkeklerde,  $\geq 3/48$  mg/kg/gün dozlarıyla glandüler midede amlodipin/valsartan ile ilişkili enflamasyon gözlenmiştir. Sadece yüksek doz kullanılan marmosetlerde ( $\leq 5/80$  mg/kg/gün dozunda etki yok) kalın bağırsakta enflamasyon gözlenirse de,  $\geq 3/48$  mg/kg/gün dozunda dişi sıçanlarda ya da 13 haftalık marmoset çalışmasında herhangi bir dozda bu tür etkiler gözlenmemiştir. Amlodipin/valsartan ile yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenen gastrointestinal advers etkiler kombinasyon ile, monoterapilerden daha fazla olmamıştır.

## **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 160 mg Film tablet:

Mikrokristalin selüloz PH 102  
Prejelatinize nişasta  
Koloidal silikon dioksit  
Magnezyum stearat  
Opadry II Yellow 33G22265

Opadry II Yellow 33G22265; Laktoz monohidrat, HPMC 6 cP, titanyum dioksit, PEG 3000, sarı demir oksit, triasetin, ponceau 4 R, FD&C Blue No 2 içerir.

### **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 160 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 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**

229/17

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

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**