

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXFORGE® HCT 5/160/12,5 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Amlodipin besilat	6.94 mg (5 mg amlodipine eşdeğer bazda)
Valsartan	160 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Bir yüzünde "NVR" diğer yüzünde "VCL" basılı, elips şekilli, eğik kesimli kenarlı bikonveks, beyaz film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

EXFORGE HCT, esansiyel hipertansiyon tedavisinde amlodipin ya da valsartan kullanıp yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Önerilen EXFORGE HCT dozu tercihen sabahları alınmak suretiyle günde bir tablettir.

EXFORGE HCT'ye geçmeden önce hastalar eş zamanlı alınan tekli bileşenlerin stabil dozlarında kontrol edilmelidirler. EXFORGE HCT dozuna geçiş, kombinasyonun münferit bileşenlerinin dozlarına dayanmalıdır.

EXFORGE HCT için önerilen maksimum doz 10 mg/320 mg/25 mg'dır.

##### Uygulama şekli:

EXFORGE HCT yemekle birlikte veya tek başına alınabilir. Tabletler günün aynı saatinde ve tercihen sabahları, bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. İlacın greyfut ve greyfut suyu ile alımından kaçınılmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek yetmezliği:** Hidroklorotiyazid bileşeni nedeniyle EXFORGE HCT anürisi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2). Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR<30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) monoterapi olarak etkili

değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında  $GFR < 30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  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, EXFORGE HCT 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, EXFORGE HCT 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 EXFORGE HCT'ye 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, EXFORGE HCT kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum EXFORGE HCT dozunda, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

**Pediyatrik popülasyon:** Esansiyel hipertansiyon endikasyonu için pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı hastalar) EXFORGE HCT kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):** Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum EXFORGE HCT 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 EXFORGE HCT'ye geçiş yapılırken, sırasıyla, tek başına amlodipinin veya amlodipin bileşeninin mevcut olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

EXFORGE HCT,

- Etkin maddeler amlodipin (veya diğer kalsiyum kanal blokörlerine), valsartan ve hidroklorotiyazide, diğer sülfonamid türevlerine veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Karaciğer yetmezliği, safra sirozu veya kolestazda,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde [glomerüler filtrasyon hızı ( $GFR$ )  $< 30 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$ ], anüride ve diyaliz hastalarında,
- EXFORGE HCT ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ( $GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$ ) 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 EXFORGE HCT (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 EXFORGE HCT tedavisine başlanmasından sonra nadir de olsa semptomatik hipotansiyon görülebilir. Exforge HCT, sadece önceden varolan sodyum ve/veya hacim açığı düzeltme yapıldıktan sonra kullanılmalıdır aksi takdirde tedaviye yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Eğer EXFORGE HCT 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 EXFORGE HCT 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 diğer 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 (rn. 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 (rn. kas zayıflığı, parezi ya da EKG değişiklikleri) EXFORGE HCT 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.

**Böbrek bozukluğu:**

Hidroklortiyazid bileşeni nedeniyle Exforge HCT şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid diüretikleri, kronik böbrek hastalığı olanlarda azotemiyi tetikleyebilir. Tiyazid diüretikleri, şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR<30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) monoterapi olarak etkili değildirler ancak bir kıvrım diüretiği ile birlikte dikkatle kullanıldığında GFR<30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda bile yararlı olabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2). EXFORGE HCT 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<sup>2</sup>) EXFORGE HCT dozunun ayarlaması gerekmemektedir.

**Renal arter stenozu:**

Exforge HCT 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 EXFORGE HCT'in 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, EXFORGE HCT 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 Exforge HCT tedavisi hemen kesilmeli ve Exforge HCT 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 etiolojiye 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, EXFORGE HCT bu popülasyonda önerilmemektedir.

**Sistemik lupus eritematozus:**

Hidroklortiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin sistemik lupus eritematozusu alevlendirdiği veya aktive ettiği bildirilmiştir.

**Diğer metabolik bozukluklar:**

Hidroklortiyazid 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 hidroklortiyazid de azalmış ürik asit klerensinden ötürü serum ürik asit seviyesini yükseltebilir veya hiperürisemiye yol açabilir veya hiperürisemiye 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  $\geq 12$  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 EXFORGE HCT 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 gerekebilir. 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 EXFORGE HCT dozunda, yaşlı hastalarda daha sık yapılan kan basıncı takibi de dahil olmak üzere dikkatli olunması önerilmektedir çünkü bu hasta popülasyonundaki mevcut veriler sınırlıdır.

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

EXFORGE HCT 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, EXFORGE HCT'nin diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabildiğinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Valsartan ve hidrokortiyazid ile ilişkili:

Lityum:

Lityumun ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya tiyazitlerle eşzamanlı kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarda geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Lityum klerensi tiyazitlerle azaldığından, Exforge HCT 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<sup>2</sup>) 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 indükleyicileri (antikonvülsan ajanlar [örn., karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampisin, *Hypericum perforatum* [St. John's Wort]): CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki nicel etkilerine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Amlodipin CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı kullanıldığında hastalar yeterli klinik etki açısından izlenmelidir

Dantrolen (infüzyon)

Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulanmasını müteakiben hiperkalemi ile ilişkili olarak letal ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi 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 EXFORGE HCT 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 artırabilir.

Antikolinergik ajanlar (örn. atropin, biperiden):

Tiyazid türevi diüretiklerin biyoyararlanımı, görünürde gastrointestinal motilitede ve mide boşalma hızında bir azalmaya bağlı olarak, antikolinergik 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, kolestimamin 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 pointes*'i 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, sülfınpirazon ve allopurinol):

Ürikozürük tıbbi ürünlerin doz ayarlaması gerekli olabilir çünkü hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini artırabilir. Probenesid veya sülfınpirazon 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 EXFORGE HCT'nin 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)

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

EXFORGE HCT, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### Gebelik dönemi

#### Amlodipin

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

#### Valsartan

Gebeliğin ilk trimesterinde Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerinin kullanımı (AIIRA'lar) önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). AIIRA kullanımı gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid

Gebe kadınlarda EXFORGE HCT kullanımına ilişkin hiçbir deneyim bulunmamaktadır. Bileşenler ile elde edilmiş verilere dayanarak, EXFORGE HCT kullanımı ilk trimester boyunca önerilmemektedir ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri boyunca kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

### **Emzirme dönemi**

Emzirme sırasında valsartan ve/veya amlodipin kullanımına ilişkin hiçbir bilgi mevcut değildir. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçmektedir. Yüksek dozlarda güçlü bir diürece neden olan tiyazidler süt üretimini inhibe edebilirler. Dolayısıyla, emzirme sırasında EXFORGE HCT kullanımı önerilmemektedir. 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 fertilité 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 EXFORGE HCT güvenlilik profili EXFORGE HCT ile yapılan klinik çalışmalara ve amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid bileşenlerinin her birinin bilinen güvenlilik profillerine dayanmaktadır.

EXFORGE HCT'ye ilişkin bilgiler:

EXFORGE HCT 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, EXFORGE HCT 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, EXFORGE HCT ile kombinasyonla gözlenen laboratuvar 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 EXFORGE HCT (amlodipin/valsartan/hidroklortiyazid) ve tek tek amlodipin, valsartan ve hidroklortiyazid ile ilgilidir. 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).

EXFORGE HCT 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, periferik 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.

#### **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, kan potasyumunda azalma, ağırlık artışı.

#### **Üreme Sistemi ve Meme Hastalıkları**

Yaygın olmayan:  
İmpotans

Amlodipin ile ilişkili:

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

Çok seyrek:  
Lökopeni, trombositopeni (bazen purpura ile).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek:  
Aşırı duyarlılık.

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

Çok seyrek:  
Hiperglisemi.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Uykusuzluk/uyku bozuklukları, depresyon, duygudurum dalgalanmaları

Seyrek:

Konfüzyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans.

Yaygın olmayan:

Disguzi, parestezi, senkop, tremor, hipoestezi.

Çok seyrek:

Hipertoni, periferik 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 kolestazis ile 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, ekzfoliyatif dermatit, Quincke ödemi.

### **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:

### **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 glukom

### **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.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın:

İştah azalması, 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:  
Lipid artışı.

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**

EXFORGE HCT 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:

EXFORGE HCT 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 uzaklaştırılmaz.

Valsartan:

Valsartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Hidroklorotiyazid:

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

Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile atılma yüzdesi 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.

EXFORGE HCT 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:

EXFORGE HCT 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 EXFORGE HCT 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. EXFORGE HCT 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 EXFORGE HCT'nin maksimum dozunda geçen iki haftadan sonra sağlanmıştır. Üç ikili kombinasyon tedavisinin her birine karşı (%45-54) EXFORGE HCT ile (%71) istatistiksel olarak daha fazla hasta kan basıncı kontrolüne (<140/90 mmHg) ulaşmıştır (p<0.0001).

Ambulatuvar 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:

EXFORGE HCT'nin amlodipin bileşeni kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kas hücrelerine 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 kontraktıl süreçleri ekstraselüler kalsiyum iyonlarının spesifik iyon kanallarından bu hücrelere hareketine bağlıdır.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulanmasının ardından, amlodipin supin ve ayakta durur pozisyonundaki 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 sonuçları 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<sup>-</sup> iyonunun bağlanma bölgesine kompetitif bağlanma ile NaCl transportunu (aynı yöne birlikte taşınma) inhibe etmesidir. Böylece Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> 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.

## 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<sub>maks</sub>) %50 oranında azaltmaktadır, ancak dozlamadan 8 saat sonrasında 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 (düzün yaklaşık %83'ü) ve idrar (düzün 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 EXFORGE HCT uygulamasının ardından, amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazidin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 6-8 saat, 3 saat ve 2 saatte ulaşılmaktadır. EXFORGE HCT'den 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. EXFORGE HCT şiddetli böbrek yetmezliği, anüri ve diyaliz hastalarında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

##### 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. Valsartan bileşeni sebebiyle Exforge HCT, 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 (EXFORGE HCT) ile çeşitli hayvan türlerinde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, insanlarda klinik kullanım için EXFORGE HCT'nin 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 kütlelerinde 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 genotoksosite 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 genotoksosite veya karsinojenite için test edilmiştir ve negatif sonuçlar elde edilmiştir.

#### **Amlodipin**

Amlodipinin güvenlik verisi klinik öncesi ve klinik açıdan iyi saptanmıştır. Karsinojenite ve mutajenite 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) fertilitiyi etkilememiştir.

Gebe sıçan ve tavşanlarda organogenez sırasında oral amlodipin maleat ile günde 10 mg/kg doza dek teratojenite 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 mutajenite, klastojenite, üreme performansı ve karsinojenite açısından test edilmiş ve negatif sonuçlar alınmıştır.

#### **Valsartan**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişme toksisitesi için yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

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 (kan üre azotunda 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 değişiklikler benzer olmakla birlikte daha şiddetli olmuştur; böbrek değişiklikleri kan üre azotu ve 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 düşünölmüştür. İnsanlarda terapötik dozlarda renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisinin önemli olduğu düşünölmemektedir. Embriyofötal gelişim çalışmalarında (Segment II) fare, sıçan ve tavşanlarda maternal toksisite ile ilişkili fetotoksitesite gözlenmiştir; sıçanlarda  $\geq 200$  mg/kg/gün ve tavşanlarda  $\geq 10$  mg/kg/gün dozlarda. Bir peri ve postnatal gelişim toksisitesi (segment III) çalışmasında son trimesterde ve laktasyonda 600 mg/kg valsartan uygulanan sıçanların yavrularında sağkalımda hafif azalma ve gelişme geriliği gözlenmiştir.

### **Hidroklorotiyazid**

Hidroklorotiyazid mutajenite, klastojenite, üreme performansı ve karsinojenite açısından test edilmiş ve negatif sonuçlar alınmıştır.

### **Valsartan: Hidroklorotiyazid**

Birkaç hayvan türünde yürütölen 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 düşünölmüştür. İnsanlarda valsartan: hidroklorotiyazid terapötik dozlarında renal jukstaglomerüler hücre hipertrofisinin önemli olduğu düşünölmemektedir. Temel klinik öncesi güvenlik bulguları bileşiklerin farmakolojik sinerjik etkilerine atfedilmiştir ve iki bileşik arasında etkileşim kanıtı saptanmamıştır. Klinikte iki bileşimin etkisi aditifdir ve klinik öncesi bulguların klinik önemi olduğu saptanmamıştır. Valsartan: hidroklorotiyazid kombinasyonu iki bileşik arasında etkileşim kanıtı olmadığından mutajenite, klastojenite ya da karsinojenite açısından test edilmemiştir.

### **Amlodipin: Valsartan**

Birkaç hayvan türünde yürütölen 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 yürütölmüştür.

Sıçanlarda 13 haftalık oral toksisite çalışmasında erkeklerde  $\geq 3/48$  mg/kg/gün dozda ve dişilerde  $\geq 120/7.5$  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  $\leq 5/80$  mg/kg/gün). Exforge ile klinik çalışmalarda gözlenen gastrointestinal advers etkiler monoteraplere göre daha sık olmamıştır.

Amlodipin: valsartan kombinasyonu iki bileşik arasında etkileşim kanıtı olmadığından mutajenite, klastojenite ya da karsinojenite 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  
Krospovidon  
Kolloidal susuz silika  
Magnezyum stearat  
Hipromelloz  
Makrogol 4000  
Talk  
Titanyum dioksit (E 171)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Nemden koruyunuz.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/ PE/PVDC

28 tablet içeren blister 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

238/23

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

İlk ruhsat tarihi: 21.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**

## KULLANMA TALİMATI

### EXFORGE HCT 5/160/12.5 mg film kaplı tablet

Ağız yolu ile alınır.

- **Etkin madde:** Her bir film kaplı tablet 5 mg amlodipine eşdeğer bazda 6.94 mg amlodipin besilat, 160 mg valsartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Mikrokristalin selüloz, krospovidon, magnezyum stearat, koloidal susuz silika, talk, hipromelloz, makrogol 4000, titanyum dioksit (E 171).

**Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

### **Bu kullanma talimatında:**

1. **EXFORGE HCT nedir ve ne için kullanılır?**
2. **EXFORGE HCT'yi kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **EXFORGE HCT nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **EXFORGE HCT'nin saklanması**

**Başlıkları yer almaktadır.**

#### **1. EXFORGE® HCT nedir ve ne için kullanılır?**

Her bir film kaplı tablet 5 mg amlodipine eşdeğer bazda 6.94 mg amlodipin besilat, 160 mg valsartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid içerir.

EXFORGE HCT, 28 adet film kaplı tablet içeren blister ambalajlarda takdim edilmektedir.

EXFORGE HCT film kaplı tablet, amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid isimli üç adet etkin madde içermektedir. Her üç etkin madde de, yüksek kan basıncını kontrol etmeye yardımcı olur.

- Amlodipin, “kalsiyum kanalı blokörleri” adı verilen bir madde grubuna aittir. Amlodipin, kalsiyumun damar duvarı içine girmesini engelleyerek damarların daralmasını önler.
- Valsartan, “anjyotensin-II reseptör antagonistleri” adı verilen bir madde grubuna aittir. Anjyotensin II vücutta üretilir ve damarların daralmasına neden olarak kan basıncını yükseltir. Valsartan, anjyotensin II'nin etkisini önleyerek etki eder.
- Hidroklorotiyazid, “tiyazid diüretikleri” adı verilen bir madde grubuna aittir. Hidroklorotiyazid, idrara çıkmayı artırarak kan basıncını düşürür.

Bu üç mekanizmanın sonucu olarak damarlar gevşer ve kan basıncı düşer.

EXFORGE HCT, amlodipin ya da valsartan kullanıp kan basıncı yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan hastalarda yüksek kan basıncını düşürmek için kullanılır.

## 2. EXFORGE HCT kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

### EXFORGE HCT'yi aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer:

- 3 aydan daha uzun süredir hamileyseniz (ayrıca hamileliğin erken döneminde de EXFORGE HCT kullanımından kaçınılması iyi olur “Hamilelik” bölümüne bakınız),
- Amlodipine veya diğer kalsiyum kanal blokörlerine (yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu), valsartana, hidroklorotiyazide, sülfonamid kaynaklı ilaçlara (göğüs ya da idrar yolları enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlar) ya da EXFORGE HCT'nin içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjiniz varsa (bkz. “Yardımcı maddeler”) (Alerjiniz olabileceğini düşünüyorsanız, EXFORGE HCT kullanmayınız ve doktorunuza danışınız),
- Karaciğerde safra birikimine yol açarak (kolestaz), karaciğer içerisindeki küçük safra kanallarının yıkımına (safra sirozu) yol açan karaciğer hastalığınız varsa,
- İdrar üretme yetersizliğiniz varsa (anüri),
- Şiddetli böbrek yetmezliğiniz varsa ya da diyalize giriyorsanız,
- Kanınızdaki potasyum veya sodyum seviyesini artırmak için tedavi görmenize rağmen, kanınızdaki potasyum veya sodyum seviyesi çok düşükse,
- Kanınızdaki kalsiyum seviyesini düşürmek için tedavi görmenize rağmen, kanınızdaki kalsiyum seviyesi çok yüksekse,
- Gut hastası iseniz (eklemlerde ürik asit kristallerinin birikmesi),
- Kan basıncınız ciddi ölçüde düşükse (hipotansiyon).
- Kalp kapakçıklarınızda daralma varsa (aortik stenoz) ya da kalbinizin vücudunuza yeterli kan sağlayamadığı bir durum mevcutsa (kardiyojenik şok).
- Kalp krizi geçirdiyseniz ve bunun sonucunda kalp yetersizliğiniz varsa.
- Aliskiren (kan basıncını düşüren bir ilaç) kullanırken, şeker hastası iseniz veya böbrek yetmezliğiniz (böbreklerin süzme yeteneğini gösteren bir tetkik olan glomerüler filtrasyon hızı  $GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$ ) varsa.

### EXFORGE HCT'yi aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Eğer:

- Kanınızdaki potasyum ya da magnezyum düzeyi düşükse (kas güçsüzlüğü, kas spazmları ve anormal kalp ritmi belirtileri ile birlikte veya bu belirtiler olmaksızın),
- Kanınızdaki sodyum düzeyi düşükse (yorgunluk, konfüzyon (kafa karışıklığı) , kas seğirmesi, konvülsiyon (nöbet) belirtileri ile birlikte veya bu belirtiler olmaksızın),
- Kanınızdaki kalsiyum düzeyi yüksekse (bulantı, kusma, kabızlık, mide ağrısı, sık işeme, susuzluk, kas güçsüzlüğü ve seğirmesi belirtileri ile birlikte veya bu belirtiler olmaksızın),
- Böbrek problemleriniz varsa, böbrek nakli yapılmışsa ya da size böbrek arterlerinizde daralma olduğu söylenmişse,
- Karaciğer problemleriniz varsa,
- Kalp yetmezliğiniz varsa ya da kalp krizi geçirdiyseniz. Başlangıç dozu için doktorunuzun talimatına dikkatlice uyunuz. Doktorunuz böbrek fonksiyonlarınızı da kontrol edebilir.
- Bir ADE inhibitörü (yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu) (özellikle de şeker hastalığı ile ilişkili böbrek problemleriniz varsa) veya aliskiren (kan basıncını düşüren bir ilaç) ile tedavi ediliyorsanız,

- Kalp yetersizliğiniz veya koroner arter hastalığınız (kalp damar hastalığı) varsa veya bir dönem olmuşsa (özellikle de size Exforge HCT'nin maksimum dozu (10 mg/320 mg/25 mg) reçete edilmişse),
- Doktorunuz size kalp kapakçıklarınızda daralma olduğunu söylemişse (aort veya mitral stenozu) ya da kalp kasınızın kalınlığının anormal derecede arttığını (obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati) söylemişse,
- Aldosteronizminiz varsa. Bu hastalık, böbreküstü bezlerin aldosteron hormonunu fazla ürettiği bir hastalıktır. Bu durum sizin için geçerli ise, EXFORGE HCT kullanımı önerilmez.
- Sistemik lupus eritematosus (ciltte pullanmayla kendini gösteren bir hastalık) isimli bir hastalığınız varsa (“lupus” veya “SLE” olarak da isimlendirilir),
- Diyabetiniz varsa (kanınızda şeker düzeyinin yüksek olması),
- Kanınızdaki trigliserid ya da kolesterol yüksek miktarda ise,
- Güneşe maruz kaldıktan sonra döküntü gibi deri reaksiyonlarınız oluyorsa,
- Diğer tansiyon ilaçları ya da diüretiklere (“idrar söktürücüler” olarak da bilinen bir ilaç) karşı alerjik reaksiyon gelişmişse (özellikle astım ve alerji varsa),
- Kusmanız ya da ishaliniz varsa,
- EXFORGE HCT ile tedavi esnasında baş dönmesi ve/veya bayılma olursa derhal doktorunuza bildiriniz.
- Görme azalması veya gözde ağrı yaşıyorsanız. Bu belirtiler göz için basıncının artmasıyla alakalı bir belirti olabilir ve EXFORGE HCT alımını takiben saatler veya haftalar içinde ortaya çıkabilir. Bu durum, tedavi edilmediği takdirde, kalıcı görme bozukluğuna yol açabilir.
- Başka bir ilaç (bir ADE inhibitörü dahil) kullanırken özellikle yüz ve boğazda olmak üzere şişlik geliştirse. Bu semptomlar geliştirse, Exforge HCT kullanmayı kesiniz ve hemen doktorunuzu arayınız. Tekrar Exforge HCT kullanmamalısınız.

Doktorunuz böbrek fonksiyonlarınızı, kan basıncınızı ve kanınızdaki elektrolit miktarını (örn. potasyum) düzenli aralıklarla kontrol edebilir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

### **EXFORGE HCT'nin yiyecek ve içecek ile kullanılması**

EXFORGE HCT'yi besinlerle birlikte ya da ayrı olarak alabilirsiniz.

Alkol almadan önce doktorunuzla konuşunuz. Alkol, kan basıncınızın çok fazla düşmesine neden olabilir ve/veya baş dönmesi ya da bayılma olasılığını artırabilir.

Greyfurt ve greyfurt suyu, EXFORGE kullanan kişilerce tüketilmemelidir. Çünkü greyfurt ve greyfurt suyu, bu ilacın etkin maddesi olan amlodipinin kandaki seviyesini artırabilir ve bu EXFORGE'un kan basıncını düşürücü etkisinde beklenmedik bir yükselmeye neden olabilir.

### **Hamilelik ve Emzirme**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

Bu ilaç hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamile olduğunuzu düşünüyorsanız (veya hamile kalabilecek durumdaysanız) bunu doktorunuza bildiriniz. Doktorunuz, normalde hamile kalmadan önce ya da hamile olduğunuzu öğrenir öğrenmez EXFORGE HCT'yi kesmenizi ve EXFORGE HCT yerine başka bir ilaç kullanmanızı tavsiye edecektir.



EXFORGE HCT'nin hamileliğin erken dönemi sırasında kullanılması önerilmez ve 3 aydan daha uzun süredir hamileyseniz kullanılmamalıdır, çünkü hamileliğin 3. ayından sonra kullanıldığı zaman bebeğe ciddi zarar verebilir.

*Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

### **Emzirme**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

Emziriyorsanız ya da emzirmeye başlamak üzereyseniz bunu doktorunuza bildirin. EXFORGE HCT emziren annelere önerilmez ve emzirmeye devam etmek istiyorsanız (özellikle yenidoğan ya da erken doğumlar için) doktorunuz sizin için başka bir tedavi seçebilir.

### **Araç ve makine kullanımı**

Yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi bu ilaç sizde baş dönmesi, uyku hali, mide bulantısı veya baş ağrısı yapabilir. Bu belirtiyi hissederseniz, araç ya da makine veya alet kullanmayınız.

### **EXFORGE HCT'nin içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler**

EXFORGE HCT'nin içeriğinde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı bir duyarlılığınız yoksa, bu maddelere bağlı olumsuz bir etki beklenmez.

### **Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı**

Aşağıdaki ilaçlardan birini alıyorsanız, dozu değiştirmeniz ya da bazı durumlarda ilaçlardan birisini bırakmanız gerekebilir:

EXFORGE HCT'yi aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanmayınız:

- Lityum (bazı depresyon tiplerini tedavi etmek için kullanılan bir ilaç),
- Kanınızda potasyum miktarını artıran ilaç ya da maddeler. Bunlar arasında potasyum takviyeleri ya da potasyum içeren tuz takviyeleri, potasyum tutucu ilaçlar ve heparin yer almaktadır (doktorunuz kanınızdaki potasyum miktarını periyodik olarak kontrol edebilir).

EXFORGE HCT'yi aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanırken dikkatli olunuz:

- Kan basıncını düşürmek için kullanılan ilaçlar, özellikle idrar söktürücüler, ADE inhibitörleri veya aliskiren (bu ilaçların birlikte kullanılması mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropati adı verilen uzun süreli şeker hastalığı sonucunda ortaya çıkmış bir böbrek rahatsızlığınız varsa ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır).
- Alkol, uyku hapları ve anestezipler (hastalara cerrahi ve diğer prosedürlerin uygulanması için verilen, ağrı duyumsamayı ortadan kaldıran ilaçlar),
- Amantadin (Parkinson tedavisinde ve ayrıca virüslerin sebep olduğu hastalıkları tedavi etmede ya da önlemede kullanılır),
- Antikolinergik ajanlar (mide-barsak krampları, mesane kasılması, astım, hareket hastalığı, kas spazmları, Parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için ve anesteziye yardımcı olarak kullanılan ilaçlar),

- Sara hastalığını ya da ruhsal bozukluğu (ruhsal durumdaki zıt yönlü değişiklikler) tedavi etmek için kullanılan antikonvülsan ilaçlar ve ruh durumunu düzenleyici ilaçlar (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon),
- Kolestiramin, kolestipol ya da diğer reçineler (temel olarak kanda yüksek lipid düzeylerini tedavi etmek için kullanılan maddeler),
- Siklosporin (organ naklinde organ reddini önlemek için kullanılan ya da diğer hastalıkları (romatoid artrit veya atopik dermatit) tedavi etmek için kullanılan bir ilaç);
- Metotreksat ya da siklofosfamid gibi sitotoksik ilaçlar (kanser tedavisi için kullanılır),
- Digoksin ya da diğer dijitalis glikozidleri (kalp problemlerini tedavi etmede kullanılan ilaçlar),
- Diyabet (şeker hastalığı) tedavisinde kullanılan ilaçlar (metformin gibi ağız yolu ile alınan ajanlar ya da insülinler),
- Allopurinol gibi gut tedavisi için kullanılan ilaçlar,
- Diazoksid ya da beta blokörler gibi kandaki şeker düzeyini artırabilecek ilaçlar,
- Antiaritmikler (kalp problemlerini tedavi etmekte kullanılan ilaçlar) ve bazı antipsikotikler gibi ilaçlar, “torsades de pointes” i (düzensiz kalp atışı) indükleyebilir,
- Antidepresanlar (depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar), antipsikotikler (ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlar), antiepileptikler (sara nöbetlerinin tedavisinde kullanılan ilaçlar - karbamazepin) gibi kanınızdaki sodyum miktarını azaltabilen ilaçlar,
- Kan basıncını artıran ilaçlar (adrenalin, noradrenalin),
- HIV/AIDS için kullanılan ilaçlar (örneğin ritonavir)
- Mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılan ilaçlar (örneğin ketokonazol),
- Yemek borusunda ülser ve iltihap için kullanılan ilaçlar (karbenoksolon),
- Ağrı ve iltihabı azaltmak için kullanılan ilaçlar, özellikle selektif siklooksijenaz inhibitörleri (Cox-2 inhibitörler) dahil steroid yapıda olmayan iltihap giderici ajanlar (NSAİ’ler),
- Kas gevşetici ilaçlar (ameliyat esnasında kasları gevşetmek için kullanılan ilaçlar),
- Nitrogliserin ve diğer nitratlar ya da “vazodilatatörler” olarak isimlendirilen damar gevşetici diğer maddeler,
- Yüksek kan basıncını tedavi etmek için kullanılan diğer ilaçlar (metildopa dahil),
- Rifampisin (örneğin tüberkülozu tedavi etmek için kullanılır),
- Sarı kantaron (St.John’s wort),
- D vitamini ve kalsiyum tuzları,
- Kanınızdaki potasyum miktarını düşürebilecek diüretikler (idrar söktürücü olarak da bilinir), kortikosteroidler, laksatifler (kabızlık tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar), bazı antibiyotikler (amfoterisin, penisilin G) gibi ilaçlar,
- Dantrolen (vücut sıcaklığındaki ciddi bozukluklarda kullanılır),
- Simvastatin, (yüksek kolesterol düzeyinin kontrol edilmesi için kullanılan bir ilaç)
- Bazı antibiyotikler (rifamisin grubu), organ nakli reddini önlemek için kullanılan bir ilaç (siklosporin) ya da HIV/AIDS enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antiretroviral bir ilaç (ritonavir) valsartanın etkisini artırabilir.

*Eğer reçeteli yada reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.*

### **3. EXFORGE HCT nasıl kullanılır?**

**Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:**

- Bu ilacı her zaman tam olarak doktorunuzun söylediği şekilde alınız. Emin değilseniz doktorunuzla konuşunuz. Bu, en iyi sonuçları almanıza ve yan etki riskini azaltmanıza yardımcı olacaktır.
- EXFORGE HCT için normal doz günde bir tablettir.
- Tedaviye vereceğiniz cevaba göre, doktorunuz daha yüksek ya da daha düşük doz önerebilir.
- Kendinizi iyi hissetseniz bile bu ilacı her zaman kullanınız.
- Sık sık yüksek kan basıncı olan hastalar, bu problemin belirtilerine dikkat etmezler. Birçok kişi, bu durumda kendini normal hissedebilir. En iyi sonuçları almak ve yan etki riskini azaltmak için bu ilacı tam olarak doktorunuzun söylediği şekilde almanız çok önemlidir. Kendinizi iyi hissetseniz bile doktorunuz ile randevularınıza devam ediniz.
- İlacınızın kullanımı hakkında başka sorularınız varsa doktor ya da eczacınıza danışınız.

### **Uygulama yolu ve metodu:**

EXFORGE HCT'yi besinlerle birlikte ya da ayrı olarak alabilirsiniz. EXFORGE HCT'yi greyfurt veya greyfurt suyuyla almayınız.

İlacınızı her gün aynı zamanda, tercihen sabahları almanız önerilir.

Tableti bir bardak su ile bütün olarak yutunuz.

### **Değişik yaş grupları:**

#### **Çocuklarda kullanımı:**

18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde EXFORGE HCT kullanılması önerilmez.

#### **Yaşlılarda kullanımı (65 yaş ve üzeri):**

EXFORGE HCT, 65 yaş ve üzerindeki kişilerde amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazidi halihazırda kullanmakta oldukları şekilde ve erişkenlerle aynı dozda kullanılabilir. Özellikle EXFORGE HCT'nin maksimum dozunu (10 mg/320 mg/25 mg) alanlar olmak üzere yaşlı hastaların kan basınçlarını düzenli olarak kontrol ettirmeleri gerekmektedir.

#### **Özel kullanım durumları:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Şiddetli böbrek yetmezliğiniz varsa kullanmayınız.

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliğiniz varsa dikkatle kullanınız.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli karaciğer yetmezliğiniz varsa kullanmayınız.

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliğiniz varsa dikkatle kullanınız.

Doktorunuz ayrı bir tavsiyede bulunmadıkça, bu talimatları takip ediniz.

Doktorunuz EXFORGE HCT ile tedavinizin ne kadar süreceğini size bildirecektir. Tedaviyi erken kesmeyiniz, çünkü EXFORGE HCT tedavisini durdurmak hastalığınızın daha kötüye gitmesine neden olabilir.

*Eğer EXFORGE HCT'nin etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.*

#### **Kullanmanız gerekenden daha fazla EXFORGE HCT kullandıysanız:**

EXFORGE HCT tabletlerinden kaza ile çok fazla almışsanız, baş dönmesi ya da baygınlık mevcutsa hemen doktorunuzla konuşunuz. Hastaneye gitmeniz gerekebilir.

*EXFORGE HCT'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.*

#### **EXFORGE HCT'yi kullanmayı unutursanız**

İlacınızı almayı unutursanız, unuttuğunuzu fark eder etmez bu dozu alınız ve sonraki dozu her zamanki saatinde alınız.

Eğer ilacınızı almayı unuttuğunuzu fark ettiğinizde sonraki dozun saati yaklaşmış ise, unuttuğunuz dozu atlayınız ve daha sonra normal kullanıma devam ediniz.

*Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.*

#### **EXFORGE HCT ile tedavi sonlandırıldığındaki oluşabilecek etkiler**

EXFORGE HCT tedavisini kesmek hastalığınızın daha kötüye gitmesine neden olabilir. Doktorunuz tarafından belirtilmedikçe, tedaviyi kesmeyiniz.

#### **4. Olası yan etkiler nelerdir?**

Tüm ilaçlar gibi EXFORGE HCT'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın	:10 hastanın en az 1'inde görülebilir.
Yaygın	:10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan	:100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek	:1.000 hastanın birinden az görülebilir.
Çok seyrek	:10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Sıklığı bilinmeyen	:Eldeki veriler ile belirlenemeyecek kadar az hastada görülebilir.

#### **Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, hemen doktorunuza bildiriniz:**

Yaygın:

- Baş dönmesi
- Kan basıncında düşme (bayılma hissi, sersemlik, ani bilinç kaybı)

Yaygın olmayan:

- İdrara çıkmada ciddi azalma (böbrek fonksiyonlarında azalma)

Seyrek:

- Spontan kanama
- Düzensiz kalp atışı
- Karaciğer bozukluğu

Çok seyrek:

- Ani hırlama, göğüs ağrısı, nefes darlığı veya nefes almada güçlük
- Göz kapakları, yüz ve dudaklarda şişme
- Dil ve boğazda, ciddi nefes alma güçlüğüne neden olan şişme
- Ciltte döküntü, kurdeşen, tüm vücutta deride kızarma, şiddetli kaşıntı, kabarma, ciltte soyulma ve şişme, mukoz membranlarda iltihaplanma (enflamasyon) (Steven-Johnson Sendromu) veya diğer alerjik reaksiyonları içeren şiddetli cilt reaksiyonları
- Kalp krizi

- Şiddetli karın ve sırt ağrısına eşlik eden kişinin kendisini iyi hissetmemesine neden olan pankreas iltihabı
- Halsizlik, berelenme, ateş ve sık enfeksiyonlar
- Sertlik

Bunların hepsi ciddi yan etkilidir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir.

### **Diğer yan etkiler:**

#### **Çok yaygın:**

- Kanınızdaki potasyum düzeyinde düşüş,
- Kan lipid düzeylerinde yükselme

#### **Yaygın:**

- Kızarma
- Eklemlerde şişme (ödem)
- Baş dönmesi
- Yemekten sonra midede rahatsızlık
- Yorgunluk
- Baş ağrısı
- Sık idrara çıkma
- Çarpıntı
- Karının üst bölgesinde şiddetli ağrı (pankreatit semptomu olabilir)
- Bulantı, kusma
- Uyuklama hali
- Kanda ürik asit düzeyinde yükselme
- Kanınızdaki magnezyum düzeylerinde düşüş
- Kanınızdaki sodyum düzeyinde düşüş
- Ayağa kalkınca oluşan baş dönmesi
- İştah azalması
- Kaşıntılı döküntü ya da diğer tiplerde döküntü
- Ereksiyon sağlamada ve korumada yetersizlik

#### **Yaygın olmayan:**

- Karında rahatsızlık hissi,
- Kanda yüksek kalsiyum, yağ veya sodyum seviyesi,
- Kanda potasyum seviyesinde düşüş,
- İştahta azalma,
- Ayaktayken düşük kan basıncı,
- Depresyon,
- Bayılma,
- Ağrı hissinde azalma,
- Görme bozukluğu,
- Görme kaybı,
- Hazımsızlık,
- Ciltte kaşıntı,
- İdrara çıkmada artış,
- İyi hissetmeme,

- Hızlı kalp atışı (ventriküler taşikardi)
- Dönme hissi
- Görme bozukluğu
- Göğüs ağrısı
- Kanınızdaki üre azotu, kreatinin (böbrek fonksiyonlarını izlemek için kullanılan bir madde) ve ürik asit miktarında artma,
- Kanınızdaki kalsiyum düzeyinde yükselme
- Ağız kokusu
- İshal
- Ağızda kuruluk
- Kilo artışı
- Tat duyusunda bozukluk
- Sırt ağrısı
- Eklem şişliği
- Kas krampları/zayıflığı/ağrısı
- Kol ve bacaklarda ağrı
- Normal şekilde ayakta duramamak ya da yürüyememek
- Bitkinlik
- Anormal koordinasyon,
- Ayağa kalkınca veya egzersizden sonra baş dönmesi
- Takatsizlik
- Uyku bozuklukları
- Karıncalanma ya da uyuşma
- Nöropati (sinirlerde herhangi bir nedenle görülen bozukluklar-duyu kaybı)
- Ani, geçici bilinç kaybı
- Öksürük
- Nefes darlığı
- Boğazda tahriş
- Aşırı terleme
- Kaşıntı
- Ven (toplardamar) boyunca şişlik, kızarıklık ve ağrı
- Deride kızarıklık
- Titreme
- Kulaklarda çınlama
- Barsak alışkanlığında değişiklik
- Ağrı
- Kilo azalması
- Ruh durumunda değişiklikler
- İdrar yapma bozuklukları
- Gece idrar yapma
- Erkeklerde meme büyümesi
- Burun kanalının iltihaplanmasından kaynaklanan hapşırma/burun akıntısı (rinit),
- Saç dökülmesi
- Deride renk değişikliği
- Uykusuzluk
- Anksiyete (endişe hali)

**Seyrek:**

- Kanınızdaki trombosit (kan pulcuğu) seviyesinde azalma (bazen cilt altında kanama veya morarma ile seyreden),
- İdrarda şeker
- Kanınızdaki şeker miktarında artış
- Karında rahatsızlık
- Kabızlık
- Deride ve gözlerde sarılık ya da koyu renkli idrarla ile birlikte ortaya çıkabilen karaciğer bozukluğu
- Derinin güneşe karşı duyarlılığında artış
- Şeker hastalığında metabolik durumun kötüleşmesi
- Ciltte mor lekeler
- Böbrek bozuklukları
- Kafa karışıklığı

**Çok seyrek:**

- Şiddetli üst mide ağrısı (pankreas iltihabı)
- Diş etlerinde şişme
- Kas sertliğinde artış
- Işığa duyarlılık
- Döküntü, morumsu kırmızı lekeler, ateş gibi belirtileri olan kan damarları iltihabı (vaskülit)
- Ateş, boğaz ağrısı ya da ağız ülserleri, daha sık enfeksiyon geçirme (akyuvar seviyesinde azalma ya da akyuvarların bulunmaması)
- Soluk cilt, yorgunluk, nefes alıp-vermede güçlük, koyu renkli idrar (bir tür kansızlık olan hemolitik anemi; damarlar içinde veya vücudun başka bir yerinde kırmızı kan hücrelerinin anormal şekilde yıkılması)
- Ateş, öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı ile birlikte nefes alma zorluğu, (pnömoni ve pulmoner ödem dahil olmak üzere solunum sıkıntısı)
- Yüz kızarıklığı, eklem ağrısı, kas rahatsızlığı, ateş (Lupus Eritematozus; ciltte pullanmayla kendini gösteren bir hastalık)
- Kafa karışıklığı, yorgunluk, kas seğirmesi, kas spazmı, hızlı nefes alıp verme (hipokloremik alkaloz)
- Beyaz kan hücrelerinin sayısında artış
- Kan pulcuklarında beklenmedik berelenmeye veya kolayca kanamaya neden olabilecek azalma (kırmızı kan hücresi hasarı)
- Karında şişkinlik (gastrit)
- Karaciğerde iltihaplanma (hepatit)
- Ciltte sararma (sarılık)
- Karaciğer enzimlerinde bazı tıbbi testleri etkileyebilecek artış
- Genelde deri döküntüsü ile görülen, kan damarlarının enflamasyonu
- Uzuvlarda sertlik, titreme ve/veya hareket bozuklukları
- Deri döküntüsü, ciltte kızarma, dudaklarda, gözlerde veya ağızda kabarcıklar, cilt soyulması, ateşe neden olan ciddi bir cilt hastalığı (toksik epidermal nekroz)

**Sıklığı bilinmeyen:**

- Ciddi azalmış idrar çıkışı (böbrek bozukluğunun ya da böbrek yetmezliğinin olası belirtileri)

- Deride kabarma (büllöz dermatit belirtisi)
- Anormal kırmızı kan hücresi testleri
- Belli akyuvar tiplerinde (nötropeni) azalma
- Halsizlik, morarma ve sık sık enfeksiyon (aplastik anemi)
- Yüksek basınç nedeniyle gözünde görme azalması veya ağrı (akut dar açılı glokomun olası belirtileri)
- Ateş
- Böbrek fonksiyonu için yapılan kan testlerinde değişiklikler, kanınızdaki potasyum seviyesinde artış, düşük kırmızı kan hücresi seviyesi
- Kan kreatininde artış
- Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
- Kan damarlarının enflamasyonu
- Nefessizlik
- Döküntü, deride kızarıklık, dudaklar, gözler veya ağızda kabarcıklar, deride soyulma (olası eritema multiforme semptomları)
- Kas spazmı
- Hareket bozuklukları (Ekstrapiramidal sendrom)

*Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz .*

#### Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

#### 5. EXFORGE HCT'nin saklanması

*EXFORGE HCT'yi çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.

#### **Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.**

*Blister veya ambalajın üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra EXFORGE HCT'yi kullanmayınız.*

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz EXFORGE HCT'yi kullanmayınız.

**Ruhsat sahibi:** Novartis Ürünleri  
34912, Kurtköy/İstanbul



**Üretim yeri:** Novartis Ürünleri  
34912, Kurtköy/İstanbul

*Bu kullanma talimatı .././.... tarihinde onaylanmıştır.*