

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİCAVOL 5/40/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

S-Amlodipin besilat	6,93 mg (5 mg s-amlodipine eşdeğer)
Olmesartan medoksomil	40 mg
Hidroklorotiazid	25 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz DC	209,60 mg
Kroskarmelloz sodyum (ac-di-sol)	18,39 mg
Lesitin (soya) (E 322)	0,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli, bikonveks, yuvarlak film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ek tedavi

TRİCAVOL esansiyel hipertansiyon tedavisinde S-amlodipini ya da olmesartan preparatlarını kullanıp yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

TRİCAVOL başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir.

TRİCAVOL 5/40/25 film kaplı tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

TRİCAVOL film kaplı tablet, her gün aynı saatte yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

TRİCAVOL hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk.) bulunan hastalardaki 40 mg olmesartan medoksomil dozu ile sınırlı deneyiminden dolayı, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

TRİCAVOL hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestazi veya safra kanalı tıkanıklığı olan hastalarda TRİCAVOL kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonunun 18 yaşından küçük hastalarda etkinlik ve güvenliliğine dair yeterli veri olmadığından bu yaş grubunda TRİCAVOL kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

TRİCAVOL ile yaşlılarda kan basıncı yakından izlenmelidir.

75 yaş ve üzerindeki hastalarda olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile yeterli veri mevcut değildir. Kan basıncının sık aralıklarla izlenmesi gibi daha fazla önlem alınması önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, dihidropiridin türevlerine, veya sülfonamid türevi maddelere (hidroklorotiazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) veya yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) aşırı duyarlılık.
- Böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi
- Orta derecede, şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları (Bkz. Bölüm 5.2).

- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Diyabetik hastalarda aliskirenle eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Amlodipin bileşeninden dolayı TRİCAVOL aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- Şok (kardiyojenik şok da dahil olmak üzere).
- Şiddetli hipotansiyon.
- Sol ventrikül çıkışının tıkanıklığı (örn. ileri derecede aortu stenozu).
- Akut miyokardiyal enfarktüs sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği.

TRİCAVOL soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut miyop ve sekonder açılı kapanması glokomu:

Sülfonamid grubu olan hidroklorotiazid, akut geçici miyopi ve akut açılı kapanması glokomuyla sonuçlanan idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Belirtiler ilaç alımını takiben birkaç saatten, sonraki haftaya kadar akut olarak görme keskinliğinin azalması veya göz ağrısı şeklinde başlayabilir. Tedavi edilmeyen akut açılı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına yol açabilir. İlk tedavi mümkün olduğunca hızlı şekilde hidroklorotiazid tedavisinin kesilmesidir. Göz içi basıncının kontrol edilemediği durumda acil tıbbi veya cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü, akut açılı kapanması glokomu gelişmesi için risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Hipovolemi veya sodyum kaybı:

Diüretik tedavi, diyet ile alınan tuzda kısıtlama, diyare veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Bu gibi koşullar TRİCAVOL uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarıldığı diğer koşullar:

Vasküler tonüs ve renal fonksiyonun ağırlıkla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olduğu hastalarda (örn., şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu da dahil böbrek hastalığı bulunan hastalarda), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlar ile tedavi akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozlu hastalar veya fonksiyon gören tek böbreğinde arter stenozu olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiğinde, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riski yüksektir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:

TRİCAVOL böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazid diüretikle bağlantılı azotemi olabilir.

İlerleyen böbrek yetmezliği görülmekte ise tedavinin gerekliliği yeniden gözden geçirilmeli, gerektiğinde diüretik tedavisi sona erdirilmelidir.

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 12 mL/dak) olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonunun uygulamasıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Amlodipin ve olmesartan medoksomile maruziyet, hepatik yetmezliği olan hastalarda artmıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

Ayrıca, tiyazid tedavisi sırasında sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişimler, karaciğer yetmezliği veya progresif karaciğer hastalığı bulunan hastalarda hepatik komaya sebep olabilir.

Hafif derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda TRİCAVOL uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Orta derecede yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil dozu 20 mg'ı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Bu nedenle TRİCAVOL orta derecede ve ciddi hepatik yetmezliği olan, kolestazis veya safra tıkanıklığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi, aortik veya mitral stenoz ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastalarına özel dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm bulunan hastalar genelde renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonuyla etki eden anti-hipertansif tıbbi ürünlere cevap vermez. Bu nedenle, bu gibi hastalarda TRİCAVOL kullanımı tavsiye edilmez.

Metabolik ve endokrin etkileri:

Tiyazid grubu ilaç tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ve oral hipoglisemik ajanların dozaj ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Gizli diyabet, tiyazid grubu ilaç tedavisi sırasında açığa çıkabilir.

Kolesterol ve trigliserid seviyelerinin artması, tiyazid diüretik tedavisiyle bağlantılı olduğu bilinen istenmeyen etkilerdir.

Tiyazid grubu ilaç tedavisi uygulanan bazı hastalarda hiperürisemi olabilir veya ani gut ortaya çıkabilir.

Elektrolit dengesizliği:

Diüretik tedavi uygulanan herhangi bir hasta için uygun aralıklarla serum elektrolitleri periyodik olarak tayin edilmelidir.

Hidroklorotiazid de dahil olmak üzere tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) sebep olabilirler. Sıvı veya elektrolit dengesizliği uyarısı niteliği taşıyan belirtiler, ağız kuruluğu, susama, ~~zayıflık~~ halsizlik, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklar (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer sirozu bulunan hastalarda, şiddetli diürez bulunan hastalarda, yetersiz oral elektrolit alan hastalarda ve aynı anda kortikosteroid veya ACTH tedavisi uygulanan hastalarda hipokalemi riski yüksektir (Bkz. Bölüm 4.5).

Tersine, TRİCAVOL'ün olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT₁) antagonizmadan dolayı, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği ve diyabet varlığında hiperkalemi olabilir. Risk altındaki hastalarda serum potasyumunun uygun şekilde izlenmesi tavsiye edilir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ve serum potasyum seviyesini artıran diğer tıbbi ürünler (örneğin heparin) TRİCAVOL ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretik ile oluşan hiponatremiyi azaltacağına veya engelleyeceğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Klorür eksikliği genelde hafiftir ve çoğu zaman tedavi gerektirmez.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu bulunmaması durumunda serum kalsiyumunu aralıklı olarak ve hafif düzeyde artırabilir.

Hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizm kanıtı olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazidlerin, idrarla magnezyum atılımını artırdığı ve hipomagneziye neden olabilecekleri gösterilmiştir.

Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir.

Lityum:

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, TRİCAVOL ve lityumun aynı anda uygulanması tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Kalp yetmezliği

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak, duyarlı bireylerde böbrek fonksiyonlarında değişiklikler beklenebilir. Renal fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine dayanabilen ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri ile tedavi, oliguri ve/veya ilerlemiş azotemi ve (nadiren) akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüm ile ilişkilendirilir.

İskemik olmayan etiyojiye bağlı NYHA sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarla amlodipinin bir uzun dönem, plasebo kontrollü çalışmasında (PRAISE-2), plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, amlodipin pulmoner ödem bildiriminde artış ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. bölüm 5.1).

Gebelik:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye gebelik süresince başlanılmamalıdır. Anjiyotensin II antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçilmelidir.

Gebelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Pediyatrik popülasyon:

TRİCAVOL, 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda endike değildir.

Fotosensitivite (ışığa duyarlılık):

Tiyazid diüretikleri kullanımı ile fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Tedavi sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonu meydana geldiği takdirde tedavi durdurulmalıdır. Diüretiğin yeniden uygulanması gerekli görüldüğü takdirde, güneşe ya da yapay UVA'ya maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

Diğer:

Antihipertansif ilaçların hepsinde olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı azalması miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

Alerji veya bronşiyal astım öyküsü bulunan ya da bulunmayan hastalarda hidroklorotiazide aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir, öyküsü bulunan hastalarda bu olasılık daha yüksektir.

Tiyazid grubu diüretiklerin kullanımında, sistemik lupus eritematoz şiddetlenmesi veya aktivasyonu rapor edilmiştir.

Diğer tüm anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi olmesartanın kan basıncını düşürücü etkisi siyah ırkta siyah olmayan ırka göre daha azdır. Buna rağmen siyah hastaların (% 30) dahil edildiği, olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile yapılan üç klinik çalışmanın birinde bu etki görülmemiştir. (Bkz. bölüm 5.1).

Sodyum uyarısı

TRİCAVOL'ün her bir film kaplı tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Laktoz uyarısı

TRİCAVOL her bir film kaplı tabletinde 209,60 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı nerilmeyenler:

Lityum:

Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve nadiren anjiyotensin II antagonistleriyle birlikte uygulanması esnasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal klerensini azaltır ve bunun sonucu olarak lityum toksisitesi riski artabilir.

Bu nedenle, TRİCAVOL'n ve lityumun birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar:

NSAİİ'ler (rn. asetilsalisilik asit (> 3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'ler) tiyazid grubu diüretiklerin ve anjiyotensin II antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Böbrek fonksiyonu zayıf olan bazı hastalarda (rneğin dehidrate hastalar ya da böbrek fonksiyonu zayıf olan yaşlı hastalar), siklo-oksijenaz enzimini inhibe eden ajanların ve anjiyotensin II antagonistlerin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına (genellikle geri dönüşlü olan, akut böbrek yetmezliği olasılığı da dahil olmak üzere) neden olabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşlik eden tedavinin başlatılmasını takiben ve bunun ardından periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Eş zamanlı kullanımı dikkate alınması gerekenler:

Amifostin:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Olmesartan medoksomil ve amlodipin kombinasyonu kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçların eş zamanlı kullanımı ile artabilir.

Alkol, barbitüratlar, narkotik ajanlar ya da antidepresanlar:

Ortostatik hipotansiyon potansiyelize olabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler:

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleyici ajanlar, potasyum içeren tuz yerine kullanılan ürünler ya da serum potasyum düzeylerini artırabilecek başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE inhibitörleri) eşlik eden kullanımı serum potasyum düzeylerinde artışlara yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürün TRİCAVOL ile birlikte verilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Ek bilgi

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra olmesartanın biyoyararlanımında bir miktar azalma gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomilin, varfarinin farmakokinetiği ya da farmakodinamiği ve digoksinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Olmesartan medoksomilin pravastatin ile birlikte uygulanması sağlıklı bireylerde bu bileşenlerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkiye yol açmamıştır.

Olmesartan, insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir *in vitro* inhibitör etkiye yol açmamıştır. Sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde indükleyici etkiye yol açmamış ya da indükleyici etkisi minimal düzeyde olmuştur. Olmesartan ile yukarıdaki sitokrom P450 enzimler tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmez.

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Dikkat gerektiren eşzamanlı kullanım

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkisi:

CYP3A4 inhibitörleri:

CYP3A4 inhibitörleri olan eritromisin genç hastalarda ve diltiazemin yaşlı hastalarda kullanımını, amlodipinin plazma konsantrasyonlarında sırasıyla %22 ve %50 oranında artışlara neden olmuştur. Ancak bu bulgunun klinik önemi net değildir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Amlodipinin CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, bu tür bir etkileşime dayandırılacak herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Amlodipinin CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, hipericum perforatum) ile birlikte kullanılması, amlodipinin plazma konsantrasyonlarında düşmeye neden olabilir. Birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Klinik etkileşim çalışmalarında, greyfurt suyu, simetidin, alüminyum / magnezyum (antiasit) ve sildenafilin amlodipinin farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerine eklenir.

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipinin atorvastatin, digoksin, etanol (alkol), varfarin veya siklosporinin farmakokinetiklerini etkilememiştir.

Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatinin günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Hidroklorotiazid ile bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler:

Potasyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler:

Potasyum kaybıyla ve hipokalemiyle ilişkili diğer ilaçlarla (örneğin diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G

sodyum ya da salisilik asit türevleri) birlikte kullanıldığında hidroklorotiazidin potasyum tüketici etkisi (Bkz. Bölüm 4.4) potansiyelize olabilir. Bu nedenle, bunların birlikte kullanılması önerilmez.

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Kalsiyum tuzları:

Tiyazid grubu diüretikleri, atılımını azaltması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Eğer kalsiyum destekleyici ajanların verilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığında hidroklorotiazidin emilimi azalır.

Dijital glikozidler:

Tiyazidle indüklenen hipokalemi ya da hipomagnezemi, dijitalisle indüklenen kardiyak aritmilerin başlamasını kolaylaştırabilir.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

TRİCAVOL serum potasyum düzeyi bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin dijital glikozidler ve antiaritmikler) ve aşağıda belirtilen torsades de pointes (ventriküler taşikardi) indükleyici tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir; hipokalemi torsades de pointes'i (ventriküler taşikardi) hazırlayıcı bir faktördür:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örneğin kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örneğin tiyridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örneğin; bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinsamin IV).

Non-depolarizan iskelet kası gevşeticiler (örneğin tuboküarin):

Hidroklorotiazid, nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyelize edebilir.

Antikolinergik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):

Gastrointestinal motiliteyi ve mide boşaltım hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımını artırır.

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünün dozajının ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Metformin:

Hidroklorotiazide bağılı olası fonksiyonel renal yetmezliğin indüklediği laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksit:

Tiyazidler beta-blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Presör aminler (örn. noradrenalin):

Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut hastalığının tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerin dozajının ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfinpirazonun dozajının artırılması gerekebilir. Bir tiyazidle birlikte uygulanması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Amantadin:

Tiyazidler amantadinin neden olduğu advers etkilerin riskini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar (örneğin siklofosamid, metotreksat):

Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbrekler yoluyla atılımını azaltabilir ve bunların miyelosüpresif etkilerini potansiyelize edebilir.

Salisilatlar:

Salisilatlar yüksek dozlarda kullanıldığı takdirde, hidroklorotiazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini artırabilir.

Metildopa:

Hidroklorotiazid ve metildopanin birlikte kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiyle ilgili izole vakalar bildirilmiştir.

Siklosporin:

Birlikte siklosporin uygulanması, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

Tetrasiklinler:

Tetrasikliklerin ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, üre düzeylerinde tetrasiklinle indüklenen yükselmenin riskini artırır. Bu etkileşim muhtemelen doksisisiklin için geçerli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimester C, ikinci ve üçüncü trimester D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe hastalarda TRİCAVOL kullanımı hakkında veri yoktur. TRİCAVOL hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. Hamilelik belirlenirse, TRİCAVOL en kısa sürede kesilmelidir. Hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde TRİCAVOL'un kullanımı kontrendikedir.

Olmesartan medoksomil

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesteri süresince kullanımı önerilmez (Bkz. bölüm 4.4). Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı, gebeliğin 2. ve 3. trimesterleri süresince kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesteri süresince ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin değildir; ancak riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin riski ile ilgili kontrollü epidemiyolojik veri olmasa da bu ilaç sınıfı için de benzer riskler ortaya çıkabilir.

Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterler süresince anjiyotensin II reseptör antagonist ilaç tedavisi maruziyetinin insan fetotoksitesi (azalmış renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinin gecikmesi) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (Bkz. bölüm 5.3).

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruziyetin ikinci trimesterden sonra gerçekleşmesi durumunda renal fonksiyon ve kafatasının ultrason incelemeleri önerilir.

Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonistleri almış olan yenidoğanlar hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid ile hamilelik süresince özellikle de ilk trimesterde sınırlı deneyim mevcuttur. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiazid plasentayı geçer. Hidroklorotiazid farmakolojik mekanizması nedeniyle hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanımı fötoplental perfüzyonu bozabilir ve sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir.

Hidroklorotiazid hastalığın seyri üzerinde olumlu etkisi olmadan plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski nedeniyle gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiazid, başka tedavilerin kullanılamayacağı nadir durumlar dışında hamile kadınlarda-esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Amlodipin

Maruziyet bulunan sınırlı sayıdaki gebelikler, amlodipin ve diğer kalsiyum reseptör antagonistlerinin fetusun sağlığı üzerine zararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermemektedir. Ancak doğum eyleminde uzama riski olabilir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonuna ilişkin veri mevcut olmadığından TRİCAVOL kullanımı önerilmemektedir. Yeni doğmuş veya erken doğmuş bebekler emzirilirken güvenlik profili daha önceden gebelerde belirlenmiş alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Olmesartan, süt veren sıçanların sütüne geçmektedir. Ancak, olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Amlodipinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Dihidropiridin tipi benzer kalsiyum kanal blokörleri süte geçer.

Hidroklorotiazid insan sütüne az miktarda geçmektedir. Yoğun diürece neden olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini inhibe edebilir.

Emzirme döneminde TRİCAVOL'un kullanımı önerilmemektedir. Eğer emzirme döneminde kullanılacaksa dozlar mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Olmesartan medoksomil/amlodipin/ hidroklorotiazid kombinasyonu ile üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde araştırma yapılmamıştır. Ancak antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı veya bitkinlik gibi semptomların ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonunun güvenliliği klinik çalışmalarda 7826 hastada araştırılmıştır.

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu (olm+aml+hctz) için klinik çalışmalardan, ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmalarından ve spontan bildirimlerden elde edilen advers reaksiyonlar ve her bir etken maddenin bilinen güvenlik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile en yaygın bildirilen advers etkiler periferik ödem, baş ağrısı ve baş dönmesidir.

Potansiyel klinik etkisi bulunan advers olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar; 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).

Tablo 1. Olmesartan medoksomil+amlodipin+hidroklorotiazid üçlü kombinasyonu ve her bir komponent ile gözlemlenen advers etkiler

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık			
		Olm+aml+hctz	Olmesartan	Amlodipin	Hctz
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın			
	Nazofarenjit	Yaygın			
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın		
	Sialadenit				Seyrek
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Lökopeni			Çok seyrek	Seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Çok seyrek	Seyrek
	Kemik iliği depresyonu				Seyrek
	Nötropeni/agranülositoz				Seyrek
	Hemolitik anemi				Seyrek
	Aplastik anemi				Seyrek
İmmün sistem bozuklukları	Anafilaktik reaksiyon		Yaygın olmayan		

	İlaç hipersensitivitesi			Çok seyrek	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Hiperkalemi	Yaygın olmayan	Seyrek		
	Hipokalemi	Yaygın olmayan			Yaygın
	Anoreksi				Yaygın olmayan
	Glikozüri				Yaygın
	Hiperkalsemi				Yaygın
	Hiperglisemi			Çok seyrek	Yaygın
	Hipomagnezemi				Yaygın
	Hiponatremi				Yaygın
	Hipokloremi				Yaygın
	Hipertrigliseridemi		Yaygın		Çok yaygın
	Hiperkolesterolemi				Çok yaygın
	Hiperürisemi		Yaygın		Çok yaygın
	Hipokloremik alkaloz				Çok seyrek
	Hiperamilazemi				Yaygın
Psikiyatrik bozukluklar	Konfüzyonal durum			Seyrek	Yaygın
	Depresyon			Yaygın olmayan	Seyrek

	Apati				Seyrek
	İritabilite			Yaygın olmayan	
	Huzursuzluk				Seyrek
	Ruh hali değişimleri (anksiyete dahil)			Yaygın olmayan	
	Uyku bozuklukları (insomnia dahil)			Yaygın olmayan	Seyrek
Sinir sistemi bozuklukları	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	Postural baş dönmesi	Yaygın olmayan			
	Presenkop	Yaygın olmayan			
	Disguzi			Yaygın olmayan	
	Hipertoni			Çok seyrek	
	Hipoestezi			Yaygın olmayan	
	Parestezi			Yaygın olmayan	Seyrek
	Periferal nöropati			Çok seyrek	
	Somnolans			Yaygın	
	Senkop			Yaygın olmayan	
	Konvülsiyonlar				Seyrek

	İştah kaybı				Yaygın olmayan
	Tremor			Yaygın olmayan	
Görme bozuklukları	Görsel bozulma (diplopi dahil bulanık görme)			Yaygın olmayan	Seyrek
	Lakrimasyon azalması				Seyrek
	Miyopun kötüleşmesi				Yaygın olmayan
	Ksantopsi				Seyrek
Kulak ve iç kulak bozuklukları	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan		Seyrek
	Tinnitus			Yaygın olmayan	
Kardiyak bozuklukları	Palpitasyonlar	Yaygın		Yaygın olmayan	
	Taşikardi	Yaygın olmayan			
	Miyokardiyal enfarktüs			Çok seyrek	
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon dahil)			Çok seyrek	Seyrek
	Anjina pektoris		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Vasküler bozukluklar	Hipotansiyon	Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan	

	Ateş basması	Yaygın olmayan		Yaygın	
	Ortostatik hipotansiyon				Yaygın olmayan
	Vaskülit (nekrotizan anejit dahil)			Çok seyrek	Seyrek
	Tromboz				Seyrek
	Embolizm				Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok seyrek	
	Bronşit		Yaygın		
	Dispne			Yaygın olmayan	Seyrek
	Farenjit		Yaygın		
	Rinit		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Akut interstisyel pnömoni				Seyrek
	Respiratuvar distres				Yaygın olmayan
	Pulmoner ödem				Seyrek
Gastrointestinal bozukluklar	Diyare	Yaygın	Yaygın		Yaygın
	Bulantı	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Konstipasyon	Yaygın			Yaygın

	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	
	Abdominal ağrı		Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Bağırsak alışkanlıklarının değişmesi (diyare ve konstipasyon dahil)			Yaygın olmayan	
	Meteorizm				Yaygın
	Dispepsi		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Gastrit			Çok seyrek	
	Gastrik iritasyon				Yaygın
	Gastroenterit		Yaygın		
	Dişeti büyümesi			Çok seyrek	
	Paralitik ileus				Çok seyrek
	Pankreatit			Çok seyrek	Seyrek
	Kusma		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
Hepato-bilier bozukluklar	Hepatit			Çok seyrek	

	Sarılık (intrahepatik kolestatik ikterus)			Çok seyrek	Seyrek
	Akut kolesistit				Seyrek
	Alopesi			Yaygın olmayan	
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Anjioödem		Seyrek	Çok seyrek	
	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan		
	Eritema multiforme			Çok seyrek	
	Eritem				Yaygın olmayan
	Kutanöz lupus eritematöz-benzeri reaksiyonlar				Seyrek
	Ekzantem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Eksfoliyatif dermatit			Çok seyrek	
	Hiperhidroz			Yaygın olmayan	
	Fotosensitivite reaksiyonları			Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Prurit		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Quincke ödemi			Çok seyrek	

	Raş (Döküntü)		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kutanöz eritamatöz reaktivasyonu	lupus			Seyrek
	Toksik nekroliz	epidermal			Seyrek
	Cilt rengi değişikliği			Yaygın olmayan	
	Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek	
	Ürtiker		Yaygın olmayan	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Kas spazmı	Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan	
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları	Eklem şişliği	Yaygın			
	Kas zayıflığı	Yaygın olmayan			Seyrek
	Ayak bileğinin şişmesi			Yaygın	
	Artralji			Yaygın olmayan	
	Artrit		Yaygın		
	Sırt ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Parezi				Seyrek
	Miyalji		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	

	İskelet ağrısı		Yaygın		
	Pollaküri	Yaygın		Yaygın olmayan	
Böbrek ve idrar hastalıkları	Akut renal yetmezlik		Seyrek		
	Hematüri		Yaygın		
	Miktürisyon bozukluğu			Yaygın olmayan	
	Noktüri			Yaygın olmayan	
	İnterstisyel nefrit				Seyrek
	Renal yetmezlik		Seyrek		Seyrek
	Eretil disfonksiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Jinekomasti			Yaygın olmayan	
	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın		
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
	Göğüs ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Ateş				Seyrek
	İnfluenza benzeri semptomlar		Yaygın		

	Letarji		Seyrek		
	Halsizlik		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Ödem			Yaygın	
	Ağrı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Yüz ödemi		Yaygın olmayan		
	Kan kreatinin artışı	Yaygın	Seyrek		Yaygın
Araştırmalar	Kan üre artışı	Yaygın	Yaygın		Yaygın
	Kan ürik asit artışı	Yaygın			
	Kan potasyum düşüşü	Yaygın olmayan			
	Gama glutamil transferaz artışı	Yaygın olmayan			
	Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan			
	Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan			
	Hepatik enzimlerde artış		Yaygın	Çok seyrek (çoğunlukla kolestaz ile tutarlı)	

	Kan kreatin fosfokinaz artışı		Yaygın		
	Kilo düşüşü			Yaygın olmayan	
	Kilo artışı			Yaygın olmayan	

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları raporlanmıştır.

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alımıyla zamansal olarak ilişkili rabdomiyoliz olguları bildirilmiştir.

Olmesartan medoksomil ve amlodipin sabit doz kombinasyonu ile pazarlama sonrası veya klinik çalışmalarda bildirilen ve üçlü kombinasyonda veya olmesartan medoksomil monoterapisiyle veya amlodipin monoterapisiyle bildirilmemiş olan ya da dual kombinasyonda daha sık bildirilmiş olan advers etkiler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Olmesartan medoksomil ve amlodipin kombinasyonu

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
İmmün sistem bozuklukları	Seyrek	İlaç hipersensitivitesi
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın olmayan	Üst abdominal ağrı
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Yaygın olmayan	Libido azalması
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	Yaygın	Pitting (Gode bırakan) ödemi
	Yaygın olmayan	Letarji

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiazid sabit doz kombinasyonu ile pazarlama sonrası veya klinik çalışmalarda bildirilen ve üçlü kombinasyonda veya olmesartan medoksomil monoterapisiyle veya hidroklorotiazid monoterapisiyle bildirilmemiş olan ya da dual kombinasyonda daha sık bildirilmiş olan advers etkiler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiazid kombinasyonu

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Sinir sistemi bozuklukları	Seyrek	Bilişsel bozukluklar (bilinç kaybı gibi)
Deri ve derialtı doku bozuklukları	Yaygın olmayan	Egzema
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları	Yaygın olmayan	Ekstremitede ağrı
Araştırmalar	Seyrek	Ortalama hemoglobin ve hemokrit değerlerinde minör düşüşler

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Olmesartan medoksomil / amlodipin / hidroklorotiazid kombinasyonunun insanlarda aşırı dozu deneyimi ile ilgili veri mevcut değildir. En muhtemel aşırı doz belirtisi hipotansiyondur.

En muhtemel olmesartan aşırı dozu belirtileri hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir, fakat parasempatik(vagal) stimulasyon oluşursa bradikardi de ortaya çıkabilir.

Amlodipinin aşırı dozunun aşırı periferal vazodilatasyon ile belirgin hipotansiyon ve muhtemelen bir refleks taşikardiye neden olması beklenebilir. Ölümle sonuçlanan şoku da içeren veya buna varan düzeylerde belirgin ve potansiyel olarak uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Hidroklorotiazidle aşırı dozaj, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır.

En sık aşırı dozaj belirtileri bulantı ve uyuklamadır. Hipokalemi kas spazmına sebep olabilir ve/veya dijital glikozidlerinin veya belirli anti-aritmik tıbbi ürünlerin aynı zamanda kullanımına bağlı kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Tedavi:

Hasta yakından izlenmeli ve tedavi belirtilere yönelik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi yönetimi, ilacın alınma zamanı ve belirtilerin şiddetine bağlıdır.

İlacın alımı yakın bir zamandaysa gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı bireylerde amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür uygulanmasının amlodipin emilimini belirgin derecede düşürdüğü gösterilmiştir.

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonunun aşırı dozuna bağlı olarak meydana gelen klinik olarak anlamlı hipotansiyon; kalp ve akciğer fonksiyonunun yakından izlenmesi, ekstremitelerin yükseltilmesi ve dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesi gibi önlemleri de içeren kardiyovasküler sisteme aktif destek gerektirmektedir. Kullanımı kontrendike değilse bir vasokonstriktör vasküler ton ve kan basıncının düzeltilmesine yardımcı olabilir. Kalsiyum kanal blokajının etkilerinin tersine çevrilmesinde intravenöz kalsiyum glukonat yararlı olabilir.

Serum kreatini ve elektrolitleri sık aralıklarla izlenmelidir. Eğer hipotansiyon meydana gelirse hasta supin pozisyonuna alınmalı ve hemen tuz ve hacim yerine koyma tedavisi verilmelidir.

Amlodipin proteinlere yüksek düzeyde bağlandığından diyalizden fayda sağlama ihtimali düşüktür. Olmesartan veya hidroklorotiazidin diyaliz ile uzaklaştırılmasına ilişkin bir bilgi yoktur.

Hemodiyaliz ile uzaklaştırılan olmesartan ve hidroklorotiazidin derecesi tespit edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri ve diüretikler

ATC kodu: C09DX03

TRİCAVOL, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil, bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin ve bir tiazid diüretik olan hidroklorotiazid kombinasyonudur. Bu bileşenlerin kombinasyonu, ilave bir antihipertansif etkiye sahiptir ve kan basıncını, tek başına bileşenlere göre daha yüksek derecede düşürür.

Olmesartan medoksomil oral olarak aktif, selektif anjiyotensin II reseptörü (tip AT1) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II'nin etkileri arasında vazokonstriksiyon, aldosteron sentezinin ve salımının uyarılması, kardiyak uyarım ve renal sodyum reabsorpsiyonu yer alır. Olmesartan, anjiyotensin II'nin, vasküler düz kas ve adrenal bez de dahil dokulardaki AT1 reseptörüne bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılama etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT1) reseptörlerinin olmesartan tarafından selektif antagonizması, plazma renin seviyelerinde ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar düşüşe yol açar.

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağlı olarak uzun süreli bir düşüşe sebep olur. Uzun süreli tedavide ilk doz hipotansiyonu ve taşifilaksiye dair veya tedavinin aniden kesilmesinden sonra hipertansiyonun geri dönüşüne dair bir kanıt yoktur.

Günde tek doz olmesartan medoksomil, 24 saatlik doz aralığında kan basıncının etkin ve düzgün bir şekilde azaltılmasını sağlar. Günde tek doz, aynı toplam günlük dozdaki günde iki doza benzer kan basıncı azalması sağlamıştır.

Sürekli tedavide, kan basıncını azaltma etkisinin önemli bir kısmı 2 haftalık tedaviden sonra gözlenmiş olmasına rağmen, kan basıncında maksimum azalmalar tedavinin başlamasından 8 hafta sonra elde edilmiştir.

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

TRİCAVOL'un amlodipin bileşeni kalp ve damar düz kasında potansiyel-bağımlı L-tipi kanallar aracılığıyla kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye akışını engelleyen kanal blokörüdür. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin hem de dihidropiridin olmayan bağlanma bölgelerine bağlandığını göstermektedir. Amlodipin vasküler düz kas hücrelerine, kardiyak kas hücrelerine kıyasla daha fazla etki göstererek nispeten damar seçicidir. Amlodipinin antihipertansif etkisi, periferik direncin ve dolayısıyla kan basıncının azalmasına neden olan, arteriyel düz kas üzerindeki doğrudan bir gevşetici etkiden ileri gelmektedir.

Hipertansif hastalarda amlodipin arteriyal kan basıncında, doz-bağımlı uzun süreli bir azalmaya neden olur. Uzun dönemli tedavi süresince ilk-doz hipotansiyonu, ve taşiflaksi veya tedavinin ani kesilmesi sonrası rebound hipertansiyon kanıtı yoktur.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulamasını takiben, amlodipin sırt üstü yatma, oturma ve ayakta durma pozisyonlarında kan basıncında etkili bir azalma sağlar. Amlodipinin kronik kullanımı kalp hızı ve plazma katekolamin düzeyinde anlamlı değişikliklerle ilişkili değildir. Normal renal fonksiyonu olan hipertansif hastalarda amlodipinin terapötik dozları, renal vasküler direnci azaltır ve filtrasyon fraksiyonu değişimine ve proteinüriye neden olmadan glomerüler filtrasyon hızını ve etkili renal plazma akımını artırır.

Kalp yetmezliği olan hastalarla yapılmış hemodinamik çalışmalar ve NYHA sınıfı II ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz testlerine dayalı klinik çalışmalarda, amlodipinin egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyonu ve klinik bulgu ve semptomlar ile yapılan değerlendirmelerde klinik bir bozulmaya yol açmadığı bulunmuştur.

NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan ve digoksin, diüretikler ve ADE inhibitörleri kullanan hastalarla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE) amlodipinin kalp yetmezliği hastalarında mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskini artırmadığı gösterilmiştir.

Altta yatan iskemik hastalıkla ilgili bir klinik semptomu veya objektif bulgusu olmayan ve sabit dozlarda ADE inhibitörleri, dijitaller ve diüretikler kullanan NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun dönemli plasebo kontrollü izlem çalışmasında (PRAISE-2), amlodipinin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu popülasyonda amlodipin, plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinin kötüleşmesi insidansında belirgin bir fark sergilemezken, pulmoner ödem raporlarında artma ile ilişkili bulunmuştur.

Hidroklorotiazid bir tiazid diüretiktir. Tiazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılım miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak renal tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron salgılamasını artırır ve bunun sonucunda da üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Renin-aldosteron ilişkisine anjiyotensin II aracılık eder ve bu nedenle de bir anjiyotensin II reseptörü antagonistinin aynı zamanda uygulanması, tiazid diüretiklerle ilişkili potasyum kaybını tersine çevirme eğilimi gösterir.

Hidroklorotiazidle, diürez başlangıcı dozdan yaklaşık 2 saat sonra ve pik etki yaklaşık 4 saat sonra olur, etki yaklaşık 6-12 saat devam eder.

Epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki, hidroklorotiazidle uzun süreli monotedavinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azalttığını göstermektedir.

Klinik çalışmaların sonuçları

2492 hastada yapılan 12 haftalık, çift kör, randomize, paralel grup çalışmada (%67'si beyaz ırktan hastalar) 40/10/25 mg olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile tedavi diastolik ve sistolik kan basıncında sırasıyla 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipin, 40 mg olmesartan medoksomil artı 25 mg hidroklorotiazid ve 10 mg amlodipin artı 25 mg hidroklorotiazid dual kombinasyonlarından daha fazla düşüş sağlamıştır.

İlk 2 hafta içinde 40/10/25 mg olmesartan medoksomil / amlodipin / hidroklorotiazid kombinasyonunun analog dual kombinasyonlara kıyasla ilave kan basıncı düşürücü etkisi oturur konumda diastolik kan basıncı için -3.8 ve -6.7 mm-Hg ve oturur durumda sistolik kan basıncı için -7.1 ve -9.6 mm-Hg olmuştur.

12. haftada hedef kan basıncına (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mm-Hg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mm Hg) ulaşan hasta oranı 40/10/25 mg olmesartan medoksomil /amlodipin / hidroklorotiazid kombinasyonunun % 64.3'lük oranına kıyasla dual kombinasyon tedavi grupları için % 34.9 ila % 46.6 aralığında olmuştur.

2690 hastada yapılan ikinci bir çift kör, randomize, paralel grup çalışmada (% 99.9'u beyaz ırktan hasta) olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile tedavi (20 mg/5 mg/12.5 mg, 40 mg/5 mg/12.5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12.5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) 10 haftalık tedavi periyodunun ardından ilişkili dual kombinasyonlara (20 mg olmesartan medoksomil artı 5 mg amlodipin, 40 mg olmesartan medoksomil artı 5 mg amlodipin ve 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipine) kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla düşüş ile sonuçlanmıştır.

Olmesartan medoksomil / amlodipin / hidroklorotiazid kombinasyonunun ikili kombinasyonlara kıyasla ek kan basıncı düşürücü etkisi oturur durumda diastolik kan basıncı için -1.3 ve -1.9 mm-Hg, oturur durumda sistolik kan basıncı için ise -2.7 ve 4.9 mm-Hg olmuştur.

10. haftada hedef kan basıncına (diyabetik olmayan hastalar için $< 140/90$ mm-Hg ve diyabetik hastalar için $< 130/80$ mm-Hg) ulaşan hasta oranı olmesartan medoksomil / amlodipin / hidroklorotiazid kombinasyonunun % 52.4 ile % 58.8 oranına kıyasla dual kombinasyon tedavi grupları için % 42.7 ile % 49.6 aralığında olmuştur.

8 hafta boyunca 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipin ikili kombinasyon tedavisinin ardından hipertansiyonu yeterli olarak kontrol altına alınamayan 808 hastada yapılan randomize, çift kör, ek tedavi çalışmasında (% 99.9'u beyaz ırktan hasta) olmesartan medoksomil / amlodipin / hidroklorotiazid kombinasyon tedavisi oturur durumda kan basıncında sayısal olarak ek azalma sağlamıştır. 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipin ikili kombinasyon tedavisine kıyasla 40 mg/10 mg/12.5 mg üçlü kombinasyonu ile tedavi oturur durumda kan basıncında $-1.8/-1.0$ mm-Hg'lık ve 40 mg/10 mg/25 mg üçlü kombinasyonu ile tedavisi ise $3.6/-2.8$ mm-Hg'lık ek düşüş sağlamıştır.

40 mg/10 mg/25 mg üçlü kombinasyonu tedavisi ile 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipine dual kombinasyon tedavisine kıyasla (% 41.3 vs. % 24.2); istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla hasta hedef kan basıncına ulaşılmıştır.

İkili kombinasyon tedavisi ile yeterli olarak kontrol edilemeyen hastalarda 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipin ikili kombinasyon tedavisine kıyasla (% 29.5'e karşı % 24.2) 40 mg/10 mg/12.5 mg üçlü kombinasyon tedavisi ile sayısal olarak daha fazla yüzde hasta, hedef kan basınçlarına ulaşmıştır.

Olmesartan medoksomil / amlodipine / hidroklorotiazid kombinasyonunun antihipertansif etkisi yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak diyabetli ve diyabetli olmayan hastalarda benzer olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiazidin sağlıklı bireylere eşzamanlı uygulanmasının her bir bileşenin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi yoktur. Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonunun sağlıklı yetişkinlere oral olarak uygulanmasının ardından olmesartan, amlodipin ve hidroklorotiazidin pik plazma konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık 1.5 ila 3 saate, 6 ila 8 saate ve 1.5 ila 2 saate ulaşmıştır.

Olmesartan medoksomil, amlodipin, hidroklorotiazidin kombine olarak uygulanmasıyla aynı dozlarda olmesartan medoksomil/hidroklorotiazid ikili sabit kombinasyonu ve amlodipinin tek bileşenli tablet olarak uygulanması sonucu emilim hızı ve boyutu aynı olmuştur. Besinler olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonunun biyoyararlanımını etkilememektedir.

Olmesartan medoksomil:

Emilim ve dağılım:

Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır. Olmesartan medoksomil gastrointestinal kanaldan absorpsiyon sırasında bağırsak mukozasında ve portal kanda esterazlarla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana hızla dönüşür. Plazmada veya atılım ürünlerinde değişikliğe uğramamış olmesartan medoksomil veya yan zincir medoksomil kısmı tespit edilmemiştir. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı % 25.6 olmuştur.

Olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}), olmesartan medoksomil oral dozundan sonra yaklaşık 2 saat içinde ulaşılır ve olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak lineer bir şekilde artmaktadır.

Gıdaların olmesartanın biyoyararlanımı üzerinde minimum etkisi vardır ve bu nedenle de olmesartan medoksomil gıdalarla birlikte veya gıdalar olmadan uygulanabilir.

Olmesartanın farmakokinetiğinde klinik açıdan, cinsiyete bağlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Olmesartan plazma proteinine yüksek oranda bağlanır (% 99.7), fakat olmesartan ile aynı zamanda uygulanan diğer yüksek bağlı etkin maddeler arasındaki, klinik açıdan önemli protein bağı yer değiştirme etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ile varfarin arasındaki, klinik açıdan önemli bir etkileşimin yokluğuyla doğrulanır). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilir. İntravenöz doz uygulamasından sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Olmesartanın toplam plazmadan temizlenmesi tipik olarak 1.3 L/saattir (CV, %19) ve karaciğer kan akışına (yaklaşık 90 L/saat) nazaran yavaştır. ^{14}C -etiketli olmesartan medoksomilin tekli oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin % 10-16'sı idrarla atılır (büyük çoğunluğu, doz uygulamasından sonraki 24 saat içinde) ve geri kazanılan

radioaktivitenin geri kalanı feçesle atılır. % 25.6 sistemik biyoyararlanıma dayanarak, absorbe edilen olmesartan hem böbrek (yaklaşık % 40), hem de karaciğer-safra yoluyla (yaklaşık % 60) atılarak temizlenir. Tüm geri kazanılan radyoaktivite olmesartan olarak tanımlanmıştır. Başka önemli metabolit belirlenmemiştir. Olmesartanın enterohepatik geri dönüşümü minimumdur. Olmesartanın büyük kısmı safra yoluyla atıldığından, safra tıkanıklığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Olmkartanın terminal eliminasyon yarı ömrü, çoklu oral doz uygulamasından sonra 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk 5 dozdan sonra ulaşılmıştır ve 14 gün tekrarlanan doz uygulamasından sonra başka bir akümülayon görülmemiştir. Böbreklerden arınma yaklaşık 0.5-0.7 L/saattir ve dozdan bağımsızdır.

Amlodipin:

Emilim ve dağılım:

Terapötik dozların oral uygulamasından sonra amlodipin yavaş olarak gastrointestinal sistemden emilir. Amlodipinin emilimi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez. Değişmemiş bileşimin mutlak biyoyararlanımı % 64 - % 80 olarak tahmin edilmiştir. Dozun verilmesinin ardından 6-12 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım hacmi yaklaşık 20 L/kg'dır. Amlodipinin pKa'sı 8.6'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı *in vitro* koşullarda yaklaşık olarak % 98'dir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'den 50 saate kadar değişir. Kararlı-durum plazma seviyelerine 7-8 ardışık günden sonra erişilir. Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir. Yaklaşık % 10'u değişmemiş amlodipin formunda olmak üzere uygulanan dozun yaklaşık olarak % 60'ı idrarla atılır.

Hidroklorotiazid:

Emilim ve dağılım:

Oral olmesartan medoksomil ve hidroklorotiazid kombinasyonunun doz uygulamasından sonra hidroklorotiazid doruk konsantrasyonları süresi orta değeri 1.5-2 saattir. Hidroklorotiazid, plazmada %68 oranında proteinlere bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0.83-1.14 L/kg'dır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Hidroklorotiazid insanda metabolize olmaz ve değişmeden idrarla atılır. Hidroklorotiazidin oral dozunun yaklaşık % 60'ı 48 saat içinde değişmemiş etkin madde halinde elimine olur. Böbreklerden arınması yaklaşık 250 – 300 mL/dk.'dır. Terminal eliminasyon yarı ömrü 10–15 saattir.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, kararlı durumda olmesartan EAA, sağlıklı kontrollere nazaran hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla % 62, % 82 ve % 179 artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4). Hemodiyalize giren hastalarda olmesartan medoksomilin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir. Maddenin % 10'u değişmemiş olarak idrarla atılır. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişimler renal yetmezliğin derecesi ile ilişkili değildir. Bu hastalarda amlodipin normal dozda uygulanabilir. Amlodipin diyalize edilemez.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiazidin yarılanma ömrü uzar.

Karaciğer yetmezliği:

Tekli oral uygulamadan sonra, olmesartan EAA değerleri, hafif ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda karşılık gelen sağlıklı kontrollerine nazaran sırasıyla % 6 ve % 65 daha yüksek olmuştur. Sağlıklı deneklerde, hafif karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dozdan 2 saat sonra bağlanmamış olmesartan fraksiyonu sırasıyla % 0.26, % 0.34 ve % 0.41 olmuştur.

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara tekrarlayan dozlarda uygulanmasının ardından olmesartanın ortalama EAA'sı, eşleşen sağlıklı kontrollerden yaklaşık %65 daha yüksek olmuştur. Olmesartanın ortalama C_{maks} değerlei hepatik yetmezliği olan hastalarda ve sağlıklı kişilerde benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4).

Bozulmuş hepatik fonksiyonu olan hastalarda amlodipin klerensinin azalması ve yarı ömrün uzaması EAA'de yaklaşık % 40-% 60'lık bir artış ile sonuçlanmıştır (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Karaciğer yetmezliği hidroklorotiazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Kurumu (EMA) esansiyel hipertansiyonda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında olmesartan medoksamil/amlodipin/hidroklorotiazid ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümünü feragat etmiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Hipertansiyon hastalarında, kararlı durumda olmesartan EAA, daha genç yaş grubuna göre, yaşlı hastalarda (65-75 yaş) yaklaşık % 35, çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık % 44 artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Bu, en azından bu grup hastalarda da böbrek fonksiyonunda anlamlı bir düşüş ile ilişkili olabilir. Yaşlılarda önerilen doz rejimi aynıdır ancak doz yükseltme sırasında dikkatli olunmalıdır.

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlı ve genç hastalar arasında benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi düşük olma eğilimindedir ve bu EAA ve eliminasyon yarı ömrünün artmasına yol açar. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrü bu yaş grubunda beklendiği gibi artmıştır (Bkz. bölüm 4.4).

Sınırlı verilere göre hidroklorotiazidin sistemik klerensi sağlıklı ve hipertansif yaşlılarda, genç sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında düşüktür.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Olmesartan medoksamil/amlodipin/hidroklorotiazid kombinasyonu ile sıçanlarda yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmasında üçlü kombinasyonun her bir molekülün mevcut toksisitesini arttırmadığı veya yeni toksisiteyi indüklediği ve toksikolojik olarak sinejistik etki göstermediği belirlenmiştir.

Her bir etken maddenin iyi anlaşılmış güvenlik profiline dayanarak üçlü kombinasyon için ek mutajenite, karsinojenite ve üreme toksisite çalışması yapılmamıştır.

Olmesartan medoksamil

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksamil diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: artmış kan üre (BUN) ve kreatinin düzeyi; kalp ağırlığında azalma; kırmızı hücre parametrelerinde azalma (eritrositler, haemoglobin, hematokrit); renal hasarın histolojik endikasyonları (renal

epitelin rejeneratif lezyonları, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu advers etkiler ayrıca diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda da gerçekleşmiştir ve sodyum klorürün eşzamanlı olarak oral yolla uygulanması ile azaltılabilir.

Diğer AT₁ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi olmesartan medoksomilin in vivo olarak değil ama in vitro olarak hücre kültürlerindeki kromozom kırılmalarının görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Detaylı genotoksisite deneme programından gelen toplam veri olmesartanın klinik kullanımdaki durumlar altında genotoksik etkiler sağlamasının ihtimalinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

Olmesartan medoksomil transgenik farelerde veya sıçanlarda karsinojenik olmamıştır.

Sıçanlardaki üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertilitiyi etkilememiştir ve teratojenik bir etki kanıtı bulunmamıştır. Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle ortak olarak olmesartan medoksomile maruziyet sonrası döllerin sağkalımı azalmıştır ve geç gebelik ve laktasyonda dişilerin maruziyeti sonrası böbreklerin pelvik dilatasyonu görülmüştür. Olmesartan medoksomilin tavşanlarda fetotoksik bir etkinin göstergesi yoktur.

Amlodipin

Amlodipinin güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara göre klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Sıçanlarda yapılan hayvan üreme çalışmalarında yüksek dozlarda doğumda gecikme, doğum sırasında zorlanma, sağ kalan fetus ve yavru sayısında azalma gözlenmiştir.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid ile yapılan çalışmalar bazı deneysel modellerde genotoksik veya karsinojenik etkiler için belirsiz kanıtlar göstermiştir. Ancak, hidroklorotiazid ile geniş insan deneyimi kullanımı ve neoplasma artışı arasında bir ilişki olduğunu gösterememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat

Laktoz DC

Kroskarmeloz sodyum (ac-di-sol)

Hidroksi propil metil selüloz (HPMC E 5)

Mikrokristalin selüloz (avicel pH 102)

Opadry 85G32342 yellow içeriği;

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Makragol/PEG 3350

Lesitin (soya) (E322)

Sarı demir oksit (E 172iii)

Kinolin sarısı alüminyum lak (E104)

Siyah demir oksit (E 172ii)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TRİCAVOL 28 ve 84 film kaplı tablet Alü/Alü blister ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/177

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ