

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLMECOMB PLUS 40/5/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

| | |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Olmesartan medoksomil | 40 mg |
| Amlodipin besilat | 6,93 mg (5 mg amlodipine eşdeğer) |
| Hidroklorotiyazid | 12,50 mg |

Yardımcı madde(ler):

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Laktoz monohidrat DC | 143,00 mg |
| Kroskarmelloz sodyum (Ac-di-sol) | 16,00 mg |
| Lesitin (soya) (E322) | 0,35 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Turuncu, oblong, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OLMECOMB PLUS, esansiyel hipertansiyon tedavisinde 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

OLMECOMB PLUS başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir.

OLMECOMB PLUS 40/5/12,5 mg film kaplı tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

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

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

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk.) bulunan hastalardaki 40 mg olmesartan medoksomil dozu ile sınırlı deneyiminden dolayı, maksimum doz OLMECOMB PLUS 20/5/12.5 mg'dır. Orta derecede renal yetmezliği olan hasta grubunda kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4).

OLMECOMB PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dak.) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

OLMECOMB PLUS hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, maksimum doz günde bir kez 20/5/12.5 mg'ı geçmemelidir. Hepatik bozukluğu bulunan hastalarda, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestazi veya safra kanalı tıkanıklığı olan hastalarda OLMECOMB PLUS kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Özellikle 40/10/25 mg maksimum dozunda olmak üzere yaşlılarda kan basıncı daha sık bir şekilde izlenmelidir.

75 yaş ve üzerindeki hastalarda olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile çok sınırlı veri mevcuttur. Kan basıncının çok sık aralıklarla izlenmesi de dahil olmak üzere çok dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, dihidropiridin türevlerine, veya sülfonamid türevi maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) veya yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) aşırı duyarlılık.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi
- 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 OLMECOMB PLUS aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 OLMECOMB PLUS uygulamasından önce düzeltilmeli veya tedavinin başlangıcında yakın medikal takip yapılmalıdır.

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 olmak üzere böbrek hastalığı bulunan hastalarda), bu sistemi etkileyen 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 renal yetmezlik riski yüksektir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:

OLMECOMB PLUS böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır ve serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir.

OLMECOMB PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk.) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazid diüretikle bağlantılı azotemi gelişebilir.

İlerleyen böbrek yetmezliği görülmeye başlarsa 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/hidroklorotiyazid 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 komayı kolaylaştırabilir.

Hafif ile orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda OLMECOMB PLUS uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Orta derecede yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil dozu 20 mg'ı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

OLMECOMB PLUS'ın ciddi hepatik yetmezliği, kolestazisi ve safra yolu obstrüksiyonu 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:

Primer aldosteronizmi olan hastalar genelde renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonuyla etki eden anti-hipertansif tıbbi ürünlere cevap vermez. Bu nedenle, bu gibi hastalarda OLMECOMB PLUS 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 her hastada uygun aralıklarla serum elektrolitleri periyodik olarak tayin edilmelidir.

Hidroklorotiyazid 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, halsizlik, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır (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, OLMECOMB PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşenine bağlı olarak anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT₁) antagonizmadan dolayı, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği ve diyabet varlığında hiperkalemi gelişebilir. 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) OLMECOMB PLUS'la birlikte uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretik ile oluşan hiponatremiyi azalttığına veya engellediğine 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 hipomagnezemiye neden olabilecekleri gösterilmiştir.

Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir.

Lityum:

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, OLMECOMB PLUS ve lityumun eş zamanlı 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 ilişkilendirilmiştir.

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:

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye başlanmamalıdır. 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:

OLMECOMB PLUS, 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 veya bulunmayan hastalarda hidroklorotiyazide aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir, fakat 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 olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile yapılan, siyah hastaların (%30) dahil edildiği çalışmada bu etki görülmemiştir, (Bkz. Bölüm 5.1).

Akut miyopi ve sekonder açılı kapanması glokomu:

Sülfonamid grubu olan hidroklorotiyazid, akut geçici miyopi ve akut açılı kapanması glokomuyla sonuçlanan idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir, Belirtiler ilaç alımını takiben birkaç saat ile birkaç hafta arasında 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 hidroklorotiyazid tedavisinin kesilmesidir. Göz içi basıncının kontrol edilemediği durumda acil tıbbi veya cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü, akut açı kapanması glokomu gelişmesi için risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Sodyum uyarısı

OLMECOMB PLUS 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

OLMECOMB PLUS her bir film kaplı tabletinde 143,00 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/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler:

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, OLMECOMB PLUS'ın 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):

NSAİİ'ler (örn. 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 (örneğin dehidrate hastalar ya da böbrek fonksiyonu zayıf olan yaşlı hastalar), siklo-oksijenaz enzimini inhibe eden ajanların ve

anjyotensin 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 ilişkili etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler:

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleyici ajanlar, tuz yerine kullanılan potasyum içeren ürünler ya da serum potasyum düzeylerini artırabilecek başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE inhibitörleri) birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerinde artışlara yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürün OLMECOMB PLUS 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 bir etkiye yol açmamıştır.

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

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkisi:

CYP3A4 inhibitörleri:

CYP3A4 inhibitörleri olan eritromisin ve diltiazem genç hastalarda ve diltiazem yaşlı hastalarda kullanımı, 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 beraber, bu etkileşimle ilgili bir advers 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 farmakokinetikleri üzerinde bir etki göstermediği görülmüştür.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazidin 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, atılımın azalması 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 varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

Dijital glikozidler:

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

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

OLMECOMB PLUS 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) kolaylaştırıcı bir faktördür:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örneğin kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örneğin tiyoridazin, 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 tubokürarin):

Hidroklorotiyazid, nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyelize edebilir.

Antikolinergik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):

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

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

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

Metformin:

Hidroklorotiyazide bağlı 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):

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

Amantadin:

Tiyazidler amantadininin 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, hidroklorotiyazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini artırabilir.

Metildopa:

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

Siklosporin:

Siklosporinle birlikte uygulanan tedavi, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

Tetrasiklinler:

Tetrasikliklerin ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, tetrasiklinle indüklenen üre düzeylerinde yükselme 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 OLMECOMB PLUS kullanımı hakkında veri yoktur. OLMECOMB PLUS hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. Hamilelik belirlenirse, OLMECOMB PLUS en kısa sürede kesilmelidir. Bu sebeple, hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde OLMECOMB PLUS'ın 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 düşünülmüyorsa, 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 fetotoksitesisi (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).

Hidroklorotiyazid

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

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

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

Hidroklorotiyazid, başka tedavilerin kullanılmayacağı nadir durumlar dışında hamile kadınlardaki 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 uzamış bir doğum riski olabilir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonuna ilişkin veri mevcut olmadığından OLMECOMB PLUS 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.

Hidroklorotiyazid insan sütüne az miktarda geçmektedir. Yüksek dozlarda yoğun diürece neden olan tiyazidler ve süt üretimini inhibe edebilir.

Emzirme döneminde OLMECOMB PLUS'ın kullanımı önerilmemektedir. Eğer emzirme döneminde kullanılacaksa dozlar düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde araştırma yapılmamıştır.

Antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı veya bitkinlik ortaya çıkabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile en yaygın bildirilen advers etkiler periferel 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+hidroklorotiyazid üçlü kombinasyonu ile 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 alkoloz | | | | 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 |
| | Açık açılı glokom | | | | Bilinmiyor |
| | Akut miyopi | | | | Bilinmiyor |
| | 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) | | | Çok seyrek | Seyrek |
| | Anjina pectoris | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | |
| Vasküler bozukluklar | Hipotansiyon | Yaygın | Seyrek | Yaygın olmayan | |
| | Ateş basması | Yaygın olmayan | | Yaygın | |
| | Ortostatik hipotansiyon | | | | Yaygın olmayan |

| | | | | | |
|---|---|----------------|--------|----------------|----------------|
| | Vaskülit (nekrotizan anjeit 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 hiperplazisi | | | 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 | |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | Alopesi | | | Yaygın olmayan | | |
| | Anjiödem | | Seyrek | Çok seyrek | | |
| | Alerjik dermatit | | Yaygın olmayan | | | |
| | Eritema multiforme | | | Çok seyrek | | |
| | Eritem | | | | Yaygın olmayan | |
| | Kutanöz eritematöz-benzeri reaksiyonlar | lupus | | | | 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 | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Kutanöz lupus reaktivasyonu | | | | Seyrek |
| | Toksik epidermal nekroliz | | | | Seyrek |
| | Cilt rengi değişikliği | | | Yaygın olmayan | |
| | Stevens-Johnson sendromu | | | Çok seyrek | |
| | Ürtiker | | Yaygın olmayan | Çok seyrek | Yaygın olmayan |
| Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları | Kas spazmı | Yaygın | Seyrek | Yaygın olmayan | |
| | 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 | | |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Pollaküri | Yaygın | | Yaygın olmayan | |
| | Akut renal yetmezlik | | Seyrek | | |
| | Hematüri | | Yaygın | | |
| | Miktüriyasyon bozukluğu | | | Yaygın olmayan | |
| | Noktüri | | | Yaygın olmayan | |
| | İnterstisyel nefrit | | | | Seyrek |
| | Renal yetmezlik | | Seyrek | | Seyrek |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Eretil disfonksiyon | Yaygın olmayan | | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Jinekomasti | | | Yaygın olmayan | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni | Yaygın | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | |
| | 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 | | |
| Araştırmalar | Kan kreatinin artışı | Yaygın | Seyrek | | Yaygın |
| | 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 | | | |
| | Aspartam 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 | |

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alımıyla zamansal olarak ilişkili tekli rabdomiyoliz vakaları 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 hastalıklar | Yaygın | Göde bırakan ödem |
| | Yaygın olmayan | Letarji |

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

Tablo 3: Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 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

OLMECOMB PLUS'ın maksimum dozu günde bir kere 40/10/25 mg'dır.

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

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

Amlodipinin aşırı dozunun aşırı periferik 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.

Hidroklorotiyazidle 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, yutmanın başladığı zamana ve belirtilerin şiddetine bağlıdır.

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

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunun aşırı dozuna bağlı olarak meydana gelen klinik olarak anlamlı hipotansiyon, kalp ve akciğer fonksiyonunun yakından izlenmesi, ekstremitelerin vücut seviyesinden yukarı kaldırılması, dolaşan sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesi de dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler sistem desteği gerektirir. Kullanımının kontrendike olmadığı sürece 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 hızlıca tuz ve hacim yerine koyma tedavisinin yanında , hasta supin pozisyonuna alınmalıdır.

Amlodipin proteinlere yüksek düzeyde bağlandığından diyalizden fayda sağlama ihtimali düşüktür. Olmesartan veya hidroklorotiyazidin diyalizde kullanımıyla ilgili bir bilgi yoktur.

Hemodiyaliz ile uzaklaştırılan olmesartan ve hidroklorotiyazidin derecesi tespit edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: C09DX03

OLMECOMB PLUS, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil, bir kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin ve bir tiyazid diüretik olan hidroklorotiyazid 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 bağımlı 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 bağımlı olarak uzun süreli bir düşüşe sebep olur. Uzun süreli tedavide ilk doz hipotansiyonu ve taşiflaksiye 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.

OLMECOMB PLUS'ın amlodipin bileşeni kalp ve damar düz kasa 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 arteriyel 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-IV kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz testlerine dayalı klinik çalışmalarda amlodipinin egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyonu ve klinik işaretler ve semptomlar ile ölçülen herhangi bir klinik gerilemeye 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 çalışmasına (PRAISE-2), amlodipinin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu popülasyonda amlodipin, plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinin kötüleşmesi insidansında belirgin bir fark sergilemezken, artan pulmoner ödem raporlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Hidroklorotiyazid bir tiazid diüretiktir. Tiyazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılım miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak renal tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidin 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 bağı anjiyotensin II'yle sağlanır ve bu nedenle de bir anjiyotensin II reseptörü antagonistinin aynı zamanda uygulanması, tiyazid diüretiklerle bağlantılı potasyum kaybını tersine çevirme eğilimi gösterir. Hidroklorotiyazidle, diürez başlangıcı dozdan yaklaşık 2 saat sonra ve en önemli etki de yaklaşık 4 saat sonra olur, etki ise yaklaşık 6-12 saat devam eder.

Epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki, hidroklorotiyazidle uzun süreli tedavi kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır.

Klinik çalışmaların sonuçları

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

İlk 2 hafta içinde 40/10/25 mg olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunun analog dual kombinasyonlara kıyasla ek kan basıncı düşürücü etkisi oturur konumda diastolik kan basıncı için -3.8 ve -6.7 mmHg ve oturur durumda sistolik kan basıncı için -7.1 ve -9.6 mmHg 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/hidroklorotiyazid 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 kafkaslı hasta) olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid 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 amlodipin) kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla düşüş ile sonuçlanmıştır.

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunun ikili kombinasyonlara kıyasla ek kan basıncı düşürücü etkisi oturur durumda diastolik kan basıncı için -1.3 ve -1.9 mmHg, oturur durumda sistolik kan basıncı için ise -2.7 ve 4.9 mmHg 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/hidroklorotiyazid kombinasyonunun %52.4 ila %58.8 oranına kıyasla dual kombinasyon tedavi grupları için %42.7 ila %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 kafkaslı hasta) olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid 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 mmHg'lık ve 40 mg/10 mg/25 mg üçlü kombinasyonu ile tedavisi ise -3.6/-2.8 mmHg'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 - % 24.2); istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla hasta hedef kan basıncına ulaşmıştır. 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 yüzdede hasta hedef kan basınçlarına ulaşmıştır.

Olmesartan medoksomil/amlodipine/hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazidin sağlıklı bireylere eşzamanlı uygulanmasının her bir bileşenin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi yoktur. Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunun sağlıklı yetişkinlere oral olarak uygulanmasının ardından olmesartan, amlodipin ve hidroklorotiyazidin pik plazma konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık 1.5 ila 3 saate, 6 ila 8 saate ve 1.5 ila 2 saate ulaşmıştır. Olmesartan medoksomil, amlodipin, hidroklorotiyazidin kombine olarak uygulanmasıyla aynı dozlarda olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid ikili sabit kombinasyonu ve amlodipinin tek bileşenli tablet olarak uygulanması sonucu emilim hızı ve boyutu aynı olmuştur. Besinler olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid 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. ¹⁴C-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 radyoaktivitenin 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).

Olmesartanın 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 akümülyasyon 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 bileşiğin 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.

Hidroklorotiyazid:

Emilim ve dağılım:

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

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve değişmeden idrarla atılır. Hidroklorotiyazidin 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 hidroklorotiyazidin 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} değeri 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 hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Kurumu (EMA) esansiyel hipertansiyonda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında olmesartan medoksamil/amlodipin/hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazidin sistemik klerensi sağlıklı ve hipertansif yaşlılarda, genç sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında düşüktür.

5.3. Klinik öncesi veriler

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunu ile sıçanlarda yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmasında üçlü kombinasyonun her bir molekülün mevcut toksisitesini arttırmadığı veya yeni toksisiteyi indüklemediği ve toksikolojik olarak sinejistik etki göstermediği belirlenmiştir.

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

Olmesartan medoksomil

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil 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 kullanımındaki durumlar altında genotoksik etkiler sağlamlasının 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.

Hidroklorotiyazid

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 102)

Laktoz monohidrat DC

Kroskarmeloz sodyum (Ac-di-sol)

HPMC E 5

Magnezyum stearat

Opadry 85G23639 Orange İçeriği:

Talk

Lesitin (soya) (E322)

Titanyum Dioksit (E171)
Sarı Demir Oksit (E172iii)
Kırmızı Demir Oksit (E172ii)
Polietilen Glikol
Polivinil Alkol

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

OLMECOMB PLUS 30 ve 90 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

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Fax : 0212 482 24 78

e-mail : info@ inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ