Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/89/excaliba-20-5-mg-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09DB02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXCALİBA® 20/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
20 mg Olmesartan medoksomil
5 mg Amlodipine eşdeğer 6,944 mg amlodipin besilat

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Bir yüzünde C73 yazılı, beyaz, 6 mm yuvarlak film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi; olmesartan ya da amlodipin monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen yetişkin hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde
EXCALİBA için önerilen doz günde bir tablettir.

EXCALİBA 20/5 mg, tek başına 20 mg olmesartan medoksomilin veya 5 mg amlodipinin tek başına kullanılması ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Sabit kombinasyona geçmeden önce bileşenlerin monoterapi için kullanılan dozlarının basamaklı titrasyonu önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir.

Ayrı tabletlerden olmesartan medoksomil ve amlodipin alan hastalara kolaylık için, aynı bileşen dozlarını içeren EXCALİBA tabletlere geçiş yaptırılabilir.

EXCALİBA, günde bir kez yemekle birlikte veya aç karnına alınır.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.
Tabletler yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınır (örn. bir bardak su).

Tabletler çiğnenmemelidir ve her gün aynı zamanda alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatin klerensi 20-60 mL/dak) olan hastalardaki maksimum olmesartan medoksomil dozu, bu hasta grubunda daha yüksek dozların sınırlı deneyiminden dolayı, günde bir kez 20 mg olmesartan medoksomil düzeyindedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) olan hastalarda EXCALİBA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum ve kreatinin seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

EXCALİBA hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil başlangıç dozu önerilir ve maksimum doz günde bir kez 20 mg'ı geçmemelidir. Diüretikler ve/veya diğer antihipertansif ilaçlardan alan ve hepatik bozukluğu bulunan hastalarda, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi tavsiye edilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil kullanımı ile ilgili deneyim yoktur (bkz. Bölüm 4.3).

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi amlodipinin de yarı ömrü, karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda uzamıştır ve doz önerileri belirlenmemiştir. EXCALİBA bundan dolayı bu hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipinin farmakokinetiği ile ilgili çalışma yoktur. Bozulmuş karaciğer işlevi olan hastalarda amlodipin en düşük doz ile kullanılmaya başlanmalı ve yavaş yavaş doz artırımına gidilmelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda EXCALİBA kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlarda EXCALİBA'nın etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu hasta grubu için veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: (65 yaş ve üzeri)

Yaşlı hastalar için önerilen dozun değiştirilmesine genellikle ihtiyaç duyulmaz (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
Eğer 40 mg olmesartan medoksomil günlük maksimum dozuna çıkmaya ihtiyaç duyulursa, doz artışı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve kan basıncı yakından takip edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerin, dihidropiridin türevlerinin ve diğer yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

- Gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve biliyer obstrüksiyon (bkz. Bölüm 5.2).
- EXCALİBA ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Amlodipin bileşeninden dolayı EXCALİBA aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:
- şiddetli hipotansiyon.
- şok (kardiyojenik şok da dahil olmak üzere).
- sol ventrikül çıkışının tıkanıklığı (örn. ileri derecede aortu stenozu).
- akut miyokardiyal enfarktüs sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipovolemi veya sodyum azalması olan hastalar:
Etkin diüretik tedavisi, diyet ile alınan tuzun kısıtlanması, ishal veya kusma aracılığıyla volüm ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk doz sonrası semptomatik hipotansiyon gelişebilir. EXCALİBA uygulamasından önce bu durumun düzeltilmesi veya yakın tıbbi takip tedavinin başlangıcında önerilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimulasyonu ile bağlantılı diğer durumlar:
Vasküler tonüsü ve renal fonksiyonu ağırlıklı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi üzerine dayanan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu gibi altta yatan bir renal hastalığı olan hastalar) anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi bu sistemi etkileyen diğer ilaçlar ile tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon:
Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyon gören tek böbreğinin arterinde stenozu olan hastalar renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlar ile tedavi edildiğinde, ciddi hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artış vardır.

Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:
EXCALİBA renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. EXCALİBA'nın kullanımı ciddi renal yetmezliği olan hastalarda önerilmez (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 12 mL/dak) EXCALİBA kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Hepatik yetmezlik:
Amlodipin ve olmesartan medoksomile maruziyet, hepatik yetmezliği olan hastalarda artmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Hafif ile orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda EXCALİBA uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Orta derecede yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil dozu 20 mg'ı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.2). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, amlodipin doz aralığındaki en düşük dozda başlatılmalı ve hem tedavi başında hem de doz artırılırken dikkatli olunmalıdır.
EXCALİBA'nın kullanımı ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda kontendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hiperkalemi:

Özellikle renal yetmezlik ve/veya kalp yetmezliği bulunması durumunda, diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, tedavi süresince hiperkalemi gelişebilir (bkz. Bölüm 4.5). Risk altındaki hastalarda serum potasyum seviyelerinin yakından izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı olarak potasyum takviyesi, potasyum-tutucu diüretikler, potasyum içeren tuzlar veya potasyum seviyelerini arttırabilen diğer ilaçların (heparin vb.) kullanımında dikkatli kullanım ve potasyum seviyelerinin sık olarak izlenmesi gerekir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Lityum:
Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, EXCALİBA ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Aort kapağı veya mitral kapak stenozu; obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
EXCALİBA'nın amlodipin bileşeninden dolayı, tüm diğer vazodilatörler ile olduğu gibi, aort kapağı veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati bulunan hastalarda özellikle dikkatli kullanım gereklidir.

Primer aldosteronizm:
Primer aldosteronizm bulunan hastalar genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu aracılığıyla etki eden antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyecektir. Bu nedenle EXCALİBA'nın bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

Kalp yetmezliği:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak duyarlı bireylerde renal fonksiyonda 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, oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ve/veya ölüm ile ilişkilendirilir.

Kalp yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Amlodipin ile ağır kalp yetmezliği olan hastalarla yapılan uzun vadeli plasebo kontrollü bir çalışmada (NYHA III ve IV), pulmoner ödem görülme sıklığı plasebo grubuna kıyasla amlodipin grubunda daha yüksek bulunmuştur. (bkz. Bölüm 5.1) Amlodipin de dahil kalsiyum kanal blokörleri; kardiyovasküler olayları ve ölüm riskini artırabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sprue-benzeri enteropati:
Nadir durumlarda, olmesartan alan hastalarda ilaca başlandıktan sonra birkaç ay ila yıllar arasında, muhtemelen lokalize gecikmiş hipersensitivite nedeniyle şiddetli, kronik diyare ile kilo kaybı bildirilmiştir. Hastaların intestinal biyopsisi genellikle villöz atrofi gösterir. Bir hasta olmesartan ile tedavi sırasında bu semptomları geliştirirse ve başka belirgin bir etiyoloji yoksa olmesartan tedavisi hemen kesilmelidir ve yeniden başlanmamalıdır. Olmesartanı bıraktıktan sonraki haftada diyarede bir iyileşme olmazsa başka bir uzmanın da (örn. gastroenterolog) görüşünün alınması düşünülmelidir.

Etnik farklılıklar:
Tüm diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, EXCALİBA'nın kan basıncı düşürücü etkisi siyah ırktan hastalarda siyah olmayan hastalara kıyasla, muhtemelen siyah ırk hipertansif popülasyonunda düşük-renin durumunun daha yüksek prevalansından ötürü olmak üzere daha düşük olabilir.

Yaşlı hastalar:
Yaşlı hastalarda doz artırımları dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Gebelik:
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, 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).

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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

EXCALİBA kombinasyonu ile ilgili bağlantılı potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Diğer antihipertansif ilaçlar:
EXCALİBA'nın kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçların (örn. alfa blokörler, diüretikler) eş zamanlı kulllanımı ile artabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler

Potasyum düzeylerini etkileyen ilaçlar:
Potasyum-tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuzlar veya serum potasyum seviyelerini arttırabilen diğer ilaçların (örn. Heparin, ADE inhibitörleri) eş zamanlı kullanımı serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer potasyum

seviyelerini etkileyen ilaçlar EXCALİBA ile birlikte reçetelenecekse potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Lityum:
Lityumun ADE ile ve nadiren olmak üzere anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda serum lityum konsantrasyonlarında geriye döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle EXCALİBA ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). EXCALİBA ve lityumun eşzamanlı kullanımı gerekliyse serum lityum seviyelerinin dikkatli olarak izlenmesi önerilir.

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokörleri veya aliskiren:
Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİİ içeren non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri NSAİİ'ler ile eş zamanlı olarak uygulandığında antihipertansif etkide azalma gerçekleşebilir. Ayrıca anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı renal fonksiyonun kötüleşme riskini arttırabilir ve serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir. Bu nedenle böyle bir eş zamanlı tedavinin başlangıcında renal fonksiyonun izlenmesi ve bunun yanında hastanın yeterli düzeyde sıvı takviyesi önerilir.

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:
Safra asidi bağlayıcı kolesevelam hidroklorürün olmesartan ile eş zamanlı uygulanması, olmesartanın sistemik maruziyetini ve doruk plazma konsantrasyonunu azaltır ve $t_{1/2}$'yi düşürür. Olmesartan medoksomilin kolesevelam hidroklorürden en az 4 saat önce uygulanması ilaç etkileşim etkisini azaltmıştır. Olmesartan medoksomilin kolesevelam hidroklorür dozundan en az 4 saat önce uygulanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2)

Ek bilgi

Antiasid (alüminyum magnezyum hidroksit) ile tedavi sonrası, olmesartanın biyoyararlanımında düşük miktarda azalma gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomil, varfarinin farmakokinetik veya farmakodinamik özellikleri veya digoksinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Olmesartan medoksomil ile pravastatinin birlikte uygulanması, sağlıklı deneklerde her iki bileşenin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermemiştir.

Olmesartan, insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde *in vitro* ortamda klinik olarak anlamlı bir inhibitör etki göstermemiştir. Sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde de etki göstermemiştir veya bu etkileri çok düşük düzeyde

olmuştur. Olmesartan ve yukarıdaki P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında, klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

Amlodipin ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:
Amlodipinin güçlü veya orta düzey CYP3A4 inhibitörleriyle (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) birlikte kullanılması amlodipin maruziyetinde anlamlı bir artışa yol açabilir. Bu farmakokinetik varyasyonların klinik anlamı yaşlı insanlarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle, klinik izleme ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri:
CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyuyla birlikte uygulanması bazı hastalarda biyoyararlanımı artırarak kan basıncı düşürücü etkileri artırabileceğinden tavsiye edilmez.

Dantrolen (infüzyon):
Hayvanlarda, verapamil veya intravenöz dantrolen uygulamasından sonra hiperkalemiyle ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlemlenmiştir. Hiperkalemi riskinden dolayı; malign hipertermiye duyarlı olan hastalarda ve malign hipertermi tedavisi sırasında amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

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

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipinin atorvastatin, digoksin, veya varfarinin farmakokinetikleri üzerinde bir etki göstermediği görülmüştür.

Simvastatin:
10 mg amlodipinin çoklu dozları ile 80 mg simvastatinin birlikte uygulanması, simvastatinin tek başına uygulanmasıyla karşılaştırıldığında simvastatin maruziyetinde %77 artışa yol açmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg olarak sınırlandırılmalıdır.

Takrolimus:
Amlodipin ile birlikte uygulandığında kandaki takrolimus seviyesinin artma riski bulunmaktadır. Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için, takrolimus ile tedavi gören bir hastaya amlodipin uygulandığında, hastanın kan takrolimus seviyesinin izlenmesi ve gerektiğinde takrolimus dozunun ayarlanması gerekir.

Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi:
Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. Amlodipinin mTOR inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı, mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin:
Renal transplant hastaları ile yürütülen prospektif bir çalışmada; siklosporinin amlodipin ile birlikte uygulanması ile, siklosporin çukur düzeylerinde ortalama %40'lık bir artış gözlemlenmiştir. EXCALİBA'nın siklosporin ile birlikte uygulanması siklosporin maruziyetini arttırabilir. Birlikte kullanım sırasında siklosporin çukur düzeyleri izlenmeli ve gerektiğinde siklosporin dozu azaltılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe hastalarda EXCALİBA kullanımı hakkında veri yoktur. Hayvan üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Olmesartan medoksomil (EXCALİBA'nın etkin maddesi)
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri gebelikte 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 anti-hipertansif 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 fetotoksisitesi (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).

Amlodipin (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

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.

Sonuç olarak EXCALİBA gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). EXCALİBA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi (bkz. Bölüm 4.3)

Olmesartan emziren sıçanların sütüne geçer. Ancak olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.
Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak %3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir**.** Emzirmeye devam etme/etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme/etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir. Dihidropiridin tipi benzer kalsiyum kanal blokörleri süte geçer. Emzirme sırasında olmesartan ve amlodipin kullanımı üzerine bir veri olmadığından, bu dönemde EXCALİBA kullanımı önerilmemektedir ve özellikle yeni doğanlar veya prematüre bebeklerin anne sütüyle beslenmesi süresince, laktasyonda kullanım ile ilgili daha iyi güvenlilik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Kalsiyum kanal blokörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin üreme yeteneği üzerindeki potansiyel etkisine ilişkin klinik veriler yetersizdir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, erkek üreme yeteneği üzerinde olumsuz etkiler tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EXCALİBA araç veya makine kullanımı becerisi üzerine hafif veya orta düzeyde etki gösterebilir.
Antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı veya bitkinlik ortaya çıkabilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkat edilmesi önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

EXCALİBA tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar periferik ödem (%11,3), baş ağrısı (%5,3) ve baş dönmesidir (%4,5).

Klinik çalışmalar, onay sonrası güvenlilik çalışmaları ve spontan raporlarda EXCALİBA kullanımı ile ilişkili advers reaksiyonlar ve içerdiği etkin maddeler olan olmesartan medoksomil ve amlodipinin bilinen güvenlilik profillerine dayalı advers reaksiyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır:

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

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Advers reaksiyonlar**	**Sıklık**		
		Olmesartan/Amlodipin kombinasyonu	**Olmesartan**	**Amlodipin**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökositopeni			Çok seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar / İlaca aşırı duyarlılık	Seyrek		Çok seyrek
	Anafilaktik reaksiyon		Yaygın olmayan	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperglisemi			Çok seyrek
	Hiperkalemi	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Hipertrigliseridemi		Yaygın	
	Hiperürisemi		Yaygın	
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon			Seyrek
	Depresyon			Yaygın olmayan
	Uykusuzluk			Yaygın olmayan
	Huzursuzluk			Yaygın olmayan
	Libidoda düşme	Yaygın olmayan		
	Ruh hali değişiklikleri (anksiyete de dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Disguzi			Yaygın olmayan
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Hipertoni			Çok seyrek
	Hipoestezi	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Letarji	Yaygın olmayan		
	Parestezi	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Periferik nöropati			Çok seyrek

	Postural baş dönmesi	Yaygın olmayan		
	Uyku bozuklukları			Yaygın olmayan
	Uyku hali			Yaygın
	Senkop	Seyrek		Yaygın olmayan
	Tremor			Yaygın olmayan
	Ekstrapiramidal bozukluk (iskelet kaslarında sertleşme ve çeşitli istem dışı hareketler)			Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları (diplopi de dahil olmak üzere)			Yaygın
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Kulak çınlaması			Yaygın olmayan
	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Kardiyak hastalıklar	Anjina pektoris		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan (anjina pektoris alevlenmeleri de dahil olmak üzere)
	Aritmi (bradikardi, vertriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
	Miyokardiyal enfarktüs			Çok seyrek
	Palpitasyonlar	Yaygın olmayan		Yaygın
	Taşikardi	Yaygın olmayan		
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan		
	Ateş basması	Seyrek		Yaygın
	Vaskülit			Çok seyrek
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal	Bronşit		Yaygın	
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan

hastalıklar	Dispne	Yaygın olmayan		Yaygın
	Farenjit		Yaygın	
	Rinit		Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı		Yaygın	Yaygın
	Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (diyare ve konstipasyon dahil olmak üzere)			Yaygın
	Konstipasyon	Yaygın olmayan		
	Diyare	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Dispepsi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Gastrit			Çok seyrek
	Gastroenterit		Yaygın	
	Jinjival hiperplazi			Çok seyrek
	Bulantı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Pankreatit			Çok seyrek
	Üst karın ağrısı	Yaygın olmayan		
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Sprue-benzeri enteropati (bkz. Bölüm 4.4)		Çok seyrek	
Hepato-biliyer hastalıklar	Karaciğer enzimlerinde artma		Yaygın	Çok seyrek (genellikle kolestazla uyumlu)
	Hepatit			Çok seyrek
	Sarılık			Çok seyrek
	Otoimmün hepatit*		Bilinmiyor	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi			Yaygın olmayan
	Anjiyonörotik ödem		Seyrek	Çok seyrek
	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan	
	Eritema multiforme			Çok seyrek
	Eksantem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Eksfoliyatif dermatit			Çok seyrek

	Hiperhidroz			Yaygın olmayan
	Fotosensetivite			Çok seyrek
	Kaşıntı		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan
	Quincke ödemi			Çok seyrek
	Deri döküntüleri	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Deride renk değişimi			Yaygın olmayan
	Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek
	Ürtiker	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Toksik epidermal nekroliz			Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Ayak bileklerinde şişme			Yaygın
	Artralji			Yaygın olmayan
	Artrit		Yaygın	
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas spazmı	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın
	Miyalji		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ekstremitelerde ağrı	Yaygın olmayan		
	İskelet ağrısı		Yaygın	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği		Seyrek	
	Hematüri		Yaygın	
	İdrar yapma sıklığında artış			Yaygın olmayan
	İşeme bozuklukları			Yaygın olmayan
	Noktüri			Yaygın olmayan
	Pollaküri	Yaygın olmayan		
	Böbrek yetmezliği		Seyrek	
	İdrar yolu enfeksiyonu		Yaygın	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektil disfonksiyon / impotans	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan

	Jinekomasti			Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
	Göğüs ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan
	Yüzde ödem	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Bitkinlik	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Grip benzeri semptomlar		Yaygın	
	Letarji		Seyrek	
	Kırgınlık		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ödem	Yaygın		Çok yaygın
	Ağrı		Yaygın	Yaygın olmayan
	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın	
	Çukur bırakan ödem	Yaygın		
Araştırmalar	Kan kreatinin seviyesinde artma	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Kan kreatin fosfokinaz seviyesinde artma		Yaygın	
	Kan potasyum seviyesinde azalma	Yaygın olmayan		
	Kan üre seviyesinde artma		Yaygın	
	Kan ürik asit seviyesinde artma	Yaygın olmayan		
	Gama glutamil transferaz seviyesinde artma	Yaygın olmayan		
	Vücut ağırlığında azalma			Yaygın olmayan
	Vücut ağırlığında artma			Yaygın olmayan

*Pazarlama sonrasında olmesartanın kesilmesiyle birkaç ay ila yıl gecikmeli, geri dönüşümlü otoimmün hepatit vakaları bildirilmiştir.

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alımıyla geçici olarak ilişkili bir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir. Amlodipin ile tedavi edilen hastalarda ekstrapiramidal sendrom vakası bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr <http://www.titck.gov.tr/>; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:
EXCALİBA'nın aşırı dozda kullanımıyla ilgili deneyim yoktur. Olmesartan medoksomil aşırı dozunun en olası etkileri hipotansiyon ve taşikardidir. Eğer parasempatetik (vagal) uyarı gelişmişse bradikardi ile karşılaşılabilir. 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.

Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem nadiren amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak rapor edilmiştir, bu da gecikmeli bir başlangıçla (sindirimden 24-48 saat sonra) ortaya çıkabilir ve solunum desteği gerektirebilir. Perfüzyonu ve kalp debisini idame ettirmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil) hızlandırıcı faktörler olabilir.

Tedavi:
Eğer ilaç yakın zamanda alınmışsa gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı deneklerde amlodipinin alımından hemen sonra veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür uygulamasının amlodipin emilimini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.

EXCALİBA'nın aşırı dozuna bağlı olarak görülen 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. Vasküler tonüsü ve kan basıncını düzeltmek amacıyla kullanımı için kontrendikasyon olmaması şartıyla bir vazokonstriktör ilaç faydalı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokör etkilerinin geriye döndürülmesinde faydalı olabilir.

Amlodipin proteinlere yüksek düzeyde bağlandığından diyalizden fayda sağlama ihtimali düşüktür. Olmesartanın diyaliz edilebilme durumu bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu C09DB02.

Etki mekanizması

EXCALİBA anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil ve kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin besilat bileşiklerinin kombinasyonudur. Bu etkin maddelerin

kombinasyonu, her bir bileşenin tek başına sahip olduğundan daha fazla düzeyde kan basıncı düşüşü sağlayan aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

EXCALİBA

Sekiz hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü, faktöriyel tasarımlı, 1.940 hastanın katıldığı bir çalışmada (%71 beyaz ırk ve %29 beyaz ırktan değil), EXCALİBA'nın kombinasyon dozlarının hepsinde uygulanan kombinasyon tedavisi diyastolik ve sistolik kan basınçlarında monoterapi bileşenlerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşüş sağlamıştır. Sistolik/diyastolik kan basıncındaki ortalama değişim doza bağlıdır: -24/ -14 mmHg (20/5 mg kombinasyonu), -25/ -16 mmHg (40/5 mg kombinasyonu) ve -30/ -19 mmHg (40/10 mg kombinasyonu).
EXCALİBA 40 mg/5 mg, oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını EXCALİBA 20 mg/5 mg'dan 2,5/1,7 mmHg daha fazla düşürmüştür. Benzer şekilde EXCALİBA 40 mg/10 mg oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını EXCALİBA 40 mg/5 mg'dan 4,7/3,5 mmHg daha fazla düşürmüştür.
Hedeflenen kan basıncına (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı EXCALİBA 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg ve 40 mg/10 mg için sırasıyla %42,5, %51,0 ve %49,1 olmuştur.
EXCALİBA'nın antihipertansif etkisinin çoğunluğu genellikle tedavinin ilk 2 haftasında elde edilmiştir.

İkinci bir çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 8 hafta süreyle 20 mg olmesartan medoksomil monoterapisi ile kan basıncı yeterli olarak kontrol altına alınamamış beyaz ırktan hastalarda tedaviye amlodipin eklenmesinin etkinliği değerlendirilmiştir.
Sadece 20 mg olmesartan medoksomil almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı, ilave 8 haftalık tedavi ile -10,6/ -7,8 mmHg düzeyinde azalmıştır. Sekiz hafta için 5 mg amlodipin eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında -16,2/ -10,6 mmHg düzeyinde bir azalma ile sonuçlanmıştır (p = 0,0006).

Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı 20/5 mg kombinasyonu için %44,5 iken 20 mg olmesartan medoksomil için %28,5'dir.

Ayrı bir çalışmada, 8 hafta süreyle 5 mg amlodipin monoterapisi ile kan basınçları yeterli olarak kontrol altına alınamayan beyaz ırktan hastalarda olmesartan medoksomilin çeşitli dozlarının tedaviye eklenmesi değerlendirilmiştir.
Sadece 5 mg amlodipin almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı ilave bir 8 hafta sonrasında -9,9/ -5,7 mmHg düzeyinde azalmıştır. 20 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında -15,3/ -9,3 mmHg düzeyinde azalma ve 40 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında –16,7/ -9,5 mmHg düzeyinde azalma ile sonuçlanmıştır (p < 0,0001). Kan basıncı hedef ine (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı tek başına amlodipin almaya devam eden grup için %29,9, EXCALİBA 20/5 mg için %53,5 ve EXCALİBA 40/5mg için %50,5'dir.

Kontrol altında olmayan hipertansif hastalarda orta dozda EXCALİBA tedavisi ile amlodipin veya olmesartanın en yüksek dozda uygulanan monoterapisinin karşılaştırıldığı randomize veriler mevcut değildir.

Günde bir kez EXCALİBA'nın kan basıncı düşürücü etkisinin, sistolik/diyastolik yanıt için %71 ila %82 vadi-tepe oranları ile, 24 saat doz aralığı ile devam ettiğini doğrulayan üç çalışma gerçekleştirilmiştir ve 24 saat etkinlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile doğrulanmıştır.

EXCALİBA'nın antihipertansif etkisi farklı yaş ve cinsiyetlerde ve de diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında benzerdir.

İki açık etiketli, randomize olmayan uzatma çalışmasında bir yılda hastaların %49-67'sinde EXCALİBA 40/5 mg kullanımının devam eden etkinliği gösterilmiştir.

Olmesartan medoksomil (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

EXCALİBA'nın olmesartan medoksomil bileşeni seçici bir anjiyotensin II tip 1 (AT_1) reseptör antagonistidir. Olmesartan medoksomil hızla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana dönüştürülür. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II'nin etkileri vazokonstriksiyon, aldosteronun sentez ve salınımının uyarılması, kardiyak stimulasyon ve sodyumun renal reabsorbsiyonudur. Olmesartan, vasküler düz kas ve adrenal bezi içeren dokulardaki AT_1 reseptörlerine anjiyotensin II'nin bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılayıcı etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynak veya sentezinden bağımsızdır. Olmesartan tarafından anjiyotensin II (AT_1) reseptörlerinin selektif antagonizması, plazma renin seviyeleri ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar azalma ile sonuçlanır.

Hipertansiyonda olmesartan medoksomil arteriyel kan basıncında doza-bağımlı, uzun-etkili bir azalmaya neden olur. İlk doz hipotansiyonu, uzun dönem tedavi sırasında taşiflaksi veya tedavinin aniden kesilmesi sonrası rebound hipertansiyona dair kanıt görülmemiştir.

Hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanmasını takiben olmesartan medoksomil 24 saat doz aralığı boyunca kan basıncında etkili ve düzgün bir azalma sağlar. Aynı toplam günlük dozda günde bir kez doz uygulaması, kan basıncında günde iki kez doz uygulaması gibi benzer azalmalar sağlamıştır.

Devamlı tedavi ile, tedavinin 2. haftasından sonra kan basıncını azaltıcı etkinin önemli bir kısmı görülmesine rağmen, maksimum azalmalara tedavinin başlangıcından 8 hafta sonra ulaşılır.

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbüminüri Önleme (ROADMAP) çalışması tip 2 diyabet, normo-albüminüri ve en azından bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan 4.447 hastada olmesartan ile tedavinin mikroalbüminüri başlangıcını geciktirip geciktirmeyeceği araştırılmıştır. Ortalama 3,2 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ADE inhibitörleri veya ARB'ler hariç diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Birincil son nokta için çalışma mikroalbüminüri başlangıcına kadar geçen sürede olmesartan lehine anlamlı bir risk azalması göstermiştir. BP farklarının ayarlanmasından sonra bu risk azalması artık istatistiki olarak anlamlı değildir. Olmesartan grubundaki hastaların %8,2'sinde (2.160 hastanın 178'i) ve plasebo grubundaki hastaların %9,8'inde (2.139 hastanın 210'u) mikroalbüminüri gelişmiştir.

İkincil son noktalarda olmesartan alanlarda 96 (%4,3) hastada ve plasebo alanlarda 94 (%4,2) hastada kardiyovasküler olay meydana gelmiştir. Kardiyovasküler mortalite insidansı plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında olmesartan ile daha yüksekken (15 hasta (%0,7) - 3 hasta (%0,1)), ölümcül olmayan inme (14 hasta (%0,6) - 8 hasta (%0,4)), ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (17 hasta (%0,8) - 26 hasta (%1,2)), kardiyovasküler olmayan mortalite (11 hasta (%0,5) - 12 hasta (%0,5)) için oranlar benzerdir. Olmesartan ile genel mortalite, esas olarak daha yüksek ölümcül kardiyovasküler olayların nedeniyle sayısal olarak artmıştır (26 hasta (%1,2) - 15 hasta (%0,7).

Diyabetik Nefropatide Son Evre Böbrek Hastalığının İnsidansını Düşüren Olmesartan Çalışması (ORIENT) 577 randomize Japon ve Çin bariz nefropatisi olan tip 2 diyabet hastalarında olmesartanın böbrek ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. Ortalama 3,1 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ADE inhibitörleri dahil diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Olmesartan grubunda 116 hastada (%41,1) ve plasebo grubunda 129 hastada (%45,4) birincil birleşik son nokta (Serum kreatinin düzeyinin iki katına çıktığı ilk zamana kadar geçen süre, son evre böbrek hastalığı, tüm nedenlere bağlı ölüm) meydana gelmiştir (HR 0,97 (%95 CI 0,75 – 1,24); p=0,791). Birleşik ikincil kardiyovasküler son nokta olmesartan ile tedavi edilen 40 hastada (%14,2) ve 53 plasebo ile tedavi edilen hastada (%18,7) meydana gelmiştir. Birleşik kardiyovasküler son nokta, olmesartan alan 10 hastaya (%3,5) karşı 3 plasebo alan (%1,1) hastada kardiyovasküler ölüm, 19'a (%6,7) karşı 20 (%7,0) hastada genel mortalite, 8'e (%2,8) karşı 11 (%3,9) hastada ölümcül olmayan inme ve 3'e (%1,1) karşı 7 (%2,5) hastada ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü kapsar.

Amlodipin (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

EXCALİBA'nın amlodipin bileşeni, kalp ve düz kasa potansiyel-bağımlı L-tipi kanallar aracılığıyla kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye akışını engelleyen bir kalsiyum 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 dönem 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 değişiklikler ile ilişkili değildir. Normal renal fonksiyonu olan hipertansif hastalarda

amlodipinin terapötik dozları, renal vasküler direnci azaltır ve filtrasyon fraksiyonu değişimine veya proteinüriye neden olmadan glomerüler filtrasyon hızını ve etkili renal plazma akımını arttırır.

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.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)
Kalp Krizini Önlemek İçin Antihipertansif ve Lipit Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT) adlı randomize, çift kör morbidite-mortalite çalışması, hafif ile orta derece hipertansiyonda birinci basamak tedavi olarak daha yeni tedaviler olan amlodipin 2,5-10 mg/g (kalsiyum kanal blokörü) veya lisinopril 10-40 mg/g (ADE inhibitörü) ile tiyazid grubu diüretik, klortalidon 12,5-25 mg/gün'ü karşılaştırmak için gerçekleştirilmiştir.
55 yaş ve üzeri toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakileri içeren en az bir ekstra KKH risk faktörü bulunmaktadır: Miyokard enfarktüsü veya inme öyküsü (çalışmaya kaydolmadan > 6 ay önce) veya belgelenmiş diğer aterosklerotik KVH (genel olarak %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C < 35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile teşhis edilen sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), halihazırda sigara kullanımı (%21,9).
Primer sonlanım noktası ölümcül KKH veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü bileşimi olarak belirlenmiştir. Amlodipin tabanlı tedavi ile klortalidon tabanlı tedavi arasında primer sonlanım noktası açısından anlamlı fark bulunmamıştır: RO (risk oranı) 0,98 %95 GA (güven aralığı) (0,90-1,07) p=0,65. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (kompozit kombine kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) amlodipin grubunda klortalidon grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%10,2 ve %7,7, RO 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Bununla birlikte, tüm nedenlere bağlı ölüm açısından amlodipin tedavisi ile klortalidon tedavisi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (RO 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,20).

Diğer bilgiler:

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.
ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında

yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.
Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

EXCALİBA'nın oral alımını takiben olmesartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 1,5-2 saat ve 6-8 saatte ulaşılır. EXCALİBA'dan iki etkin maddenin emiliminin hızı ve miktarı iki bileşiğin ayrı tabletler halinde alımını takiben emilimin hızı ve miktarına eşdeğerdir. Yiyecekler EXCALİBA'dan olmesartan ve amlodipinin biyoyararlanımını etkilemez.

Olmesartan medoksomil (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

Emilim:
Olmesartan medoksomil bir önilaçtır. Gastrointestinal sistemden emilimi sırasında barsak mukozasında ve portal kandaki esterazlar aracılığıyla hızlıca aktif metaboliti olan olmesartana çevrilir. Plazma veya dışkıda bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış yan zincir medoksomil türevleri saptanmamıştır. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25,6'dır.

Olmesartan medoksomilin oral doz alımından sonra yaklaşık 2 saat içerisinde olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılır ve tek oral dozları yaklaşık 80 mg'a arttırma ile olmesartanın plazma konsantrasyonları neredeyse lineer olarak artar.

Yiyeceklerin olmesartanın biyoyararlanımı üzerine minimal etkisi olmuştur ve bu sebeple olmesartan medoksomil yiyeceklerle veya yiyecekler olmaksızın alınabilir.

Olmesartanın farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak cinsiyet-ilişkili farklılıklar gözlenmemiştir.

Dağılım:
Olmesartan plazma proteinlerine yüksek derecede (%99,7) bağlanır. Ancak olmesartan ve beraberinde verilen diğer plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan etkin maddelerin arasında klinik olarak anlamlı protein bağlanma yer değişim etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ve varfarin arasında klinik olarak anlamlı etkileşimin olmaması ile doğrulandığı gibi). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması göz ardı edilebilir. İntravenöz uygulama sonrası ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

Biyotransformasyon:
Olmesartanın total plazma klerensi tipik olarak 1,3 L/s (CV, %19)'tir ve hepatik kan akımına kıyasla nispetan yavaştır (ca 90 L/s).

^{14}C işaretli olmesartan medoksomilin tek bir oral dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin %10- %16'sı idrarla atılmıştır (büyük çoğunluk doz uygulamasının 24 saat içerisinde) ve kalan geri kazanılan radyoaktivite dışkıyla atılmıştır. %25,6'nın sistemik biyoyararlanımına dayanarak, emilen olmesartanın hem renal atılım (yaklaşık %40) hem de hepatobiliyer atılım (yaklaşık %60) ile temizlendiği hesaplanabilir. Geri kazanılan tüm radyoaktivite olmesartan olarak saptanmıştır. Başka anlamlı metabolit saptanmamıştır. Olmesartanın enterohepatik geri kazanımı minimaldir. Olmesartanın büyük bir oranı biliyer yol ile atıldığından dolayı biliyer tıkanıklığı olan hastalarda kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Eliminasyon:
Çoklu oral doz sonrası olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 10 ve 15 saat arasındadır. Kararlı duruma ilk birkaç dozdan sonra erişilir ve tekrarlanan doz uygulamasının 14. gününden sonra ilave birikim açık değildir. Renal klerens yaklaşık olarak 0,5 – 0,7 L/s'dir ve dozdan bağımsızdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal bir şekilde artmaktadır.

Amlodipin (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

Emilim:
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.

Dağılım:
Doruk plazma seviyelerine doz sonrası 6 ila 12 saatte erişilir. Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı in vitro koşullarda yaklaşık olarak %97,5'dir.

Biyotransformasyon:
Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'den 50 saate değişir. Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

Eliminasyon:
Yaklaşık %10'u değişmemiş amlodipin formunda olmak üzere uygulanan dozun yaklaşık olarak %60'ı idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar (18 yaş altı):
Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):
Hipertansif hastalarda, daha genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında, kararlı durumdaki olmesartan EAA yaşlı hastalarda (65 – 75 yaş) yaklaşık %35 ve çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık %44 artar (bkz. Bölüm 4.2). Bu durum bu hasta grubunda en azından kısmen olmak üzere renal fonksiyonda ortalama bir azalmayla ilgili olabilir. Ancak doz arttırırken dikkat edilmesi gerekse de yaşlı hastalar için önerilen doz rejimi aynıdır.

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlı ve genç hastalar arasında benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi düşün 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).

Böbrek yetmezliği:
Renal bozukluğu olan hastalarda kararlı durumdaki olmesartan EAA, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %62, %82 ve %179 artmıştır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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

Karaciğer yetmezliği:
Tek oral uygulama sonrası olmesartan EAA değerleri, karşılık olan eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %6 ve %65 daha yüksekti. Doz uygulaması sonrası 2. saatte olmesartanın bağlı olmayan kısmı, sağlıklı deneklerde, hafif derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ve orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %0,26, %0,34 ve %0,41 oranlarındaydı.Tekrarlanmış doz uygulamasını takiben orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ortalama EAA eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden yine yaklaşık %65 oranında daha yüksekti. Olmesartan ortalama C_{maks} değerleri hepatik bozukluğu olanlarda ve sağlıklı deneklerde benzerdi. Olmesartan medoksomil şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 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).

İlaç etkileşimleri
Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:
40 mg olmesartan medoksomil ve 3.750 mg kolesevelam hidroklorürün sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı uygulanması C_{maks} değerinde %28 azalma ve olmesartanın AUC'sinde %39 azalma ile sonuçlanmıştır. Olmesartan medoksomil kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce

uygulandığında C_{maks} ve AUC değerlerinde sırasıyla %4 ve %15 azalma olmak üzere daha az etki gözlemlenmiştir. Olmesartanın eliminasyon yarı ömrü eşzamanlı olarak veya kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulanmasına bakılmaksızın %50 - 52 azaltılmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Her maddenin klinik dışı toksisite profiline dayanarak kombinasyonlar için herhangi bir şiddetlenen toksisite beklenmemektedir. Çünkü her maddenin farklı hedefleri vardır (örneğin olmesartan medoksomil için böbrekler, amlodipin için kalp).

Olmesartan medoksomil/ amlodipin'in kombinasyon olarak sıçanlarda ağızdan üç ay boyunca verildiği tekrarlı doz çalışmasında şu değişimler gözlenmiştir: kırmızı kan hücresi sayımı ile ilgili parametrelerde azalmalar ve böbrek değişimleri, bu iki değişim için de olmesartan medoksomil bileşeni ile tetiklenebilir; bağırsaklarda (ileum ve kalın bağırsakda yaygın mukozal kalınlaşma ve luminal dilatasyon), adrenal bezlerde değişiklikler (glomerular kortikal hücrelerde hipertrofi ve fasikuler kortikal hücrelerde vakuolasyon), amlodipin bileşeni ile tetiklenebilen meme bezi kanallarında hipertrofi. Bu değişimler bireysel ajanların daha önceden belirtilmiş olan ve mevcut durumdaki toksisitesi ile veya yeni oluşmuş toksisite ile büyümemiştir. Toksikolojik açıdan sinerjik etkiler gözlenmemiştir.

Olmesartan medoksomil (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil diğer AT_1 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 AT_1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda da gerçekleşmiştir ve sodyum klorürün eşzamanlı olarak oral yolla uygulanması ile azaltılabilir. Her iki türde artmış plazma renin aktivitesi ve böbreğin juksta glomerüler hücrelerinin hipertrofi/hiperplazisi gözlenmiştir. ADE inhibitörleri sınıfının ve diğer AT_1 reseptör antagonistlerinin tipik bir etkisi olan bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı görünmemektedir.

Diğer AT_1 reseptör antagonistlerinde olduğu gibi olmesartan medoksomilin *in vitro* olarak hücre kültürlerindeki kromozom kırılmalarının görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Olmesartan medoksomilin'in 2.000 mg/kg'a kadar yükselen dozlarda ağızdan alımının *in vivo* olarak ilişkili bir etkisi gözlenmemiştir. Detaylı genotoksisite deneme programından gelen toplam veri olmesartan'ın klinik kullanımdaki durumlar altında genotoksik etkiler sağlamasının ihtimalinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

Sıçanlarda yapılan iki yıllık bir çalışmada ve transgenik farelerin kullanıldığı altı aylık iki karsinojenik etki çalışmasında, olmesartan medoksomilin karsinojenik olmadığı gösterilmiştir.

Sıçanlardaki üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertiliteyi 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. Diğer antihipertansifler ile ortak olarak olmesartan medoksomilin gebe tavşanlara, gebe sıçanlara kıyasla, daha toksik olduğu gösterilmiştir ancak fetotoksik bir etkinin göstegesi yoktur.

Amlodipin (EXCALİBA'nın etkin maddesi)

Üreme toksikolojisi
Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmaları; mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 kat üzerinde olan dozlarda geç doğum, doğum süresinde uzama ve yavru sağkalımında azalma göstermiştir.

Üreme bozukluğu
Günde 10 mg/kg'a kadar amlodipin (mg/m^2 bazında 10 mg'lık önerilen maksimum insan dozunun 8 katı*) ile tedavi edilen sıçanlarda (erkeklerde çiftleşmeden 64 gün önce ve dişilerde çiftleşmeden 14 gün önce) üreme yeteneği üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Erkek sıçanların 30 gün boyunca mg/kg bazında insan dozuna benzer bir dozda amlodipin besilatla tedavi edildiği bir başka sıçan çalışmasında plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteronda azalmanın yanı sıra sperm yoğunluğu ve matür spermatid ve Sertoli hücresi sayısında da azalma tespit edilmiştir.

Karsinojenez, mutajenez
İki yıl boyunca 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/gün şeklindeki günlük doz düzeylerini sağlayacağı hesaplanan konsantrasyonlarda amlodipin diyeti uygulanan sıçanlar ve fareler karsinojenite kanıtı göstermemiştir. En yüksek doz (farelerde mg/m^2 bazında 10 mg'lık önerilen maksimum klinik doza benzer ve sıçanlarda bu dozun iki katı*) farelerde maksimum tolere edilen doza yakınken, sıçanlarda durum böyle değildir.
Mutajenite çalışmaları gen veya kromozom düzeylerinde ilaçla ilgili herhangi bir etki ortaya koymamıştır.
*50 kg'lık hasta ağırlığına göre

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize mısır nişastası
Silislenmiş mikrokristal selüloz (mikrokristalin selüloz ve susuz silika kolloidal)
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Makrogol 3350
Titanyum dioksit (E171)
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Lamine poliamid / alüminyum / polivinil klorür / alüminyum blister

28 film kaplı tabletli ambalajlar

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İSTANBUL
Tel.: 0 212 467 11 11
Faks.: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

243/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2012
Ruhsat yenileme tarihi: 21.02.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ