

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLMECOMB PLUS 40/10/25 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil	40 mg
Amlodipin besilat	13,86 mg (10 mg amlodipine eşdeğer)
Hidroklorotiyazid	25 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat DC	143 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, 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 (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

*Yetişkinlerde*

OLMECOMB PLUS başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir.

OLMECOMB PLUS 40/10/25 mg film kaplı tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

##### 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 1 tablet 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.

#### **Geriyatrik 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).
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- OLMECOMB PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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 lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hipovolemi veya sodyum kaybı:

Yoğun 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 olan veya renal arter stenozu da dahil olmak üzere böbrek hastalığı bulunan hastalarda), anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi 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).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, amlodipin doz aralığındaki en düşük dozda başlatılmalı ve hem tedavi başına hem de doz artırılırken dikkatli olunmalıdır.

OLMECOMB PLUS'ın ciddi hepatik yetmezliği, kolestaz ve safra yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (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.

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 (AT<sub>1</sub>) 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.

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 arttırabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Sprue-benzeri enteropati

Nadir durumlarda, olmesartan alan hastalarda ilaca başladıktan birkaç ay ila yıllar arasında zaman geçtikten sonra, 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.

Anti-doping test:

Bu ürünün hidroklorotiyazid içermesinden dolayı anti-doping testlerinin pozitif çıkmasına neden olabilir.

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.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz artırımları dikkatle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Fotosensitivite (ışığa duyarlılık):

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

Akut miyopi ve sekonder dar açılı glokom:

Sülfonamid grubu olan hidroklorotiyazid, akut geçici miyopi ve akut dar açılı 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 dar açılı 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 dar açılı glokomu gelişmesi için risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Melanom dışı cilt kanseri:

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal

bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

**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.

**Etnik farklılıklar**

Diğer tüm anjiyotensin II reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, olmesartanın kan basıncını düşürücü etkisi siyah ırkta, muhtemelen siyah ırk hipertansif popülasyonunda düşük-renin durumunun daha yüksek prevalansından ötürü siyah olmayan ırka göre daha azdır. Ancak bu etki olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile yapılan, siyah ırka mensup hastaların (%30) dahil edildiği üç klinik çalışmada bu etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

OLMECOMB PLUS laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz 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 gereklyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı kullanımında özel dikkat gerektirenler:

Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

Non-steroidal antiinflamatuvar 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 anjiyotensin II antagonistlerin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına (genellikle geri dönüşlü olan akut böbrek yetmezliği olasılığı da dahil olmak üzere) neden olabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşlik eden tedavinin başlatılmasını takiben ve bunun ardından periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Eş zamanlı kullanımında dikkat gerektirenler:

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.

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokerleri veya aliskiren:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli

RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam hidroklorürün eş zamanlı uygulanması olmesartanın sistemik etkisini ve doruk plazma konsantrasyonunu düşürür ve  $t_{1/2}$  süresini düşürür.

Kolesevelam hidroklorürden en az 4 saat önce olmesartan medoksomil uygulanması ilaç etkileşim etkisini düşürmüştür. Kolesevelam hidroklorür dozundan en az 4 saat önce olmesartan medoksomil uygulanması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

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.

Olmesartan, 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. Olmesartan 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:

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 ve 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 tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif 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. Ancak bu etkileşimin farmakokinetik mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için, takrolimus ile tedavi gören bir hastaya amlodipin uygulandığında, hastanın kan takrolimus seviyesinin izlenmesi ve gerektiğinde takrolimus dozunun ayarlanması gerekir.

#### Siklosporin

Renal transplant hastaları ile yürütülen prospektif bir çalışmada; siklosporinin amlodipin ile birlikte uygulanması ile, siklosporin çukur düzeylerinde ortalama %40'lık bir artış gözlemlenmiştir. OLMECOMB PLUS'ın siklosporin ile birlikte uygulanması siklosporin maruziyetini artırabilir. Birlikte kullanım sırasında siklosporin çukur düzeyleri izlenmeli ve gerektiğinde siklosporin dozu azaltılmalıdır.

#### *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 atılımını artırıcı 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 (bazı antiaritmikler de dahil olmak üzere) 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 tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyaprid, pimoziid, 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 bağı olası fonksiyonel renal yetmezliğin indüklediği laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksit:

Tiyazidler beta-blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Vazopresör aminler (örn. noradrenalin):

Vazopresör 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 doksisiklin için geçerli değildir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**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 OLMECOMB PLUS kullanımı hakkında veri yoktur. Hayvan üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

OLMECOMB PLUS'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

**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 geçmektedir. Farmakolojik etki mekanizması temel alındığında, 2. ve 3. trimesterde hidroklorotiyazid kullanımı fetoplasental perfüzyona zarar verebilir: Fetüs ve yeni doğan üzerinde ikterus, elektrolit dengesi bozukluğu ve trombositopeni gibi etkilere neden olabilir.

Hidroklorotiyazid hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı takdirde, 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.

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.

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 ve özellikle yeni doğanlar veya prematüre bebeklerin anne sütüyle beslenmesi süresince, laktasyonda kullanım ile ilgili daha iyi güvenlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir. Eğer emzirme döneminde kullanılacaksa dozlar mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

#### Üreme yeteneği/Fertilite

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

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.

OLMECOMB PLUS 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 sersemlik ve bitkinlik ortaya çıkabilir; bu reaksiyon verme kabiliyetini zayıflatabilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkat edilmesi önerilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunun güvenliliği klinik çalışmalarda 7.826 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 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
İyi huylu	Melanom dışı cilt				Bilinmiyor

<b>neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)</b>	kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)				
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	Lökopeni			Çok seyrek	Seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Çok seyrek	Seyrek
	Kemik iliği depresyonu				Seyrek
	Nötropeni/agranülo sitoz				Seyrek
	Hemolitik anemi				Seyrek
	Aplastik anemi				Seyrek
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Anafilaktik reaksiyon		Yaygın olmayan		
	İlaç hipersensitivitesi			Çok seyrek	
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	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	
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	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
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	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	
Ekstrapiramidal bozukluklar			Bilinmiyor		
<b>Göz hastalıkları</b>	Görsel bozulma (diplopi dahil bulanık görme)			Yaygın	Seyrek
	Lakrimasyon azalması				Seyrek

	Miyopun kötüleşmesi				Yaygın olmayan
	Sekonder dar açılı glokom				Bilinmiyor
	Akut miyopi				Bilinmiyor
	Ksantopsi				Seyrek
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan		Seyrek
	Tinnitus			Yaygın olmayan	
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	Palpitasyonlar	Yaygın		Yaygın	
	Taşikardi	Yaygın olmayan			
	Miyokardiyal enfarktüs			Çok seyrek	
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon)			Yaygın Olmayan	Seyrek
	Anjina pectoris		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan (anjina pectoris alevlenmeleri de dahil olmak üzere)	
<b>Vasküler hastalıklar</b>	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
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal</b>	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan	

<b>hastalıklar</b>	Bronşit		Yaygın		
	Dispne			Yaygın	Seyrek
	Farenjit		Yaygın		
	Rinit		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Akut interstisyel pnömoni				Seyrek
	Respiratuvar distres				Yaygın olmayan
	Pulmoner ödem				Seyrek
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	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	
	Meteorizm				Yaygın
	Dispepsi		Yaygın	Yaygın	
	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
Sprue-benzeri enteropati (Bkz. Bölüm 4.4)		Çok seyrek			
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	Hepatit			Çok seyrek	
	Sarılık (intrahepatik			Çok seyrek	Seyrek

	kolestatik ikterus)				
	Akut kolesistit				Seyrek
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Alopesi			Yaygın olmayan	
	Anjioödem		Seyrek	Çok seyrek	
	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan		
	Eritema multiforme			Çok seyrek	
	Eritem				Yaygın olmayan
	Kutanöz lupus eritematöz-benzeri reaksiyonlar				Seyrek
	Ekzantem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Eksfoliyatif dermatit			Çok seyrek	
	Hiperhidroz			Yaygın olmayan	
	Fotosensitivite reaksiyonları			Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Prurit		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Quincke ödemi			Çok seyrek	
	Raş		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kutanöz lupus reaktivasyonu				Seyrek
	Toksik epidermal nekroliz			Bilinmeyen	Seyrek
	Cilt rengi değişikliği			Yaygın olmayan	
	Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek	
	Ürtiker		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	<b>Kas-iskelet bozuklukları,</b>	Kas spazmı	Yaygın	Seyrek	Yaygın
Eklem şişliği		Yaygın			

<b>bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	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		
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Pollaküri	Yaygın			
	Akut renal yetmezlik		Seyrek		
	Hematüri		Yaygın		
	Miktürisyon bozukluğu			Yaygın olmayan	
	Noktüri			Yaygın olmayan	
	İnterstisyel nefrit				Seyrek
	Renal yetmezlik		Seyrek		Seyrek
	İdrar yapma sıklığında artış			Yaygın olmayan	
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	Eretil disfonksiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti			Yaygın olmayan	
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın	
	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			Çok yaygın	
	Ağrı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Yüz ödemi		Yaygın olmayan		
<b>Araştırmalar</b>	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.

Amlodipin ile tedavi edilen hastalarda istisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

#### *Seçilen yan etkilerin tanımı*

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	Seyrek	İlaç hipersensitivitesi
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Yaygın olmayan	Üst abdominal ağrı
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Ekstremitelerde ağrı
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	Yaygın olmayan	Libido azalması
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	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’te verilmiştir.

**Tablo 3: Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu**

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

#### **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.

Olmesartan medoksomil aşırı dozunun en olası etkileri hipotansiyon ve taşikardidir. Eğer parasempatetik (vagal) uyarı gelişmişse bradikardi ile karşılaşabilir.

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 doz, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidratasyonla 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 tonusunun 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:

Olmesartan medoksomil oral olarak aktif, selektif anjiyotensin II reseptörü (tip AT1) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaaktif 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 bağını 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 bağılı olarak uzun süreli bir düşüşe sebep olur. Uzun süreli tedavide ilk doz hipotansiyonu ve taşifilaksiye dair veya tedavinin aniden kesilmesinden sonra hipertansiyonun geri dönüşüne dair bir kanıt yoktur.

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

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

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbuminüri Önleme (ROADMAP) çalışması tip 2 diyabet, normo-albuminüri ve en azından bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan 4.447 hastada olmesartan ile tedavinin mikroalbuminüri 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 mikroalbuminüri 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) mikroalbuminüri 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 Çinli bariz nefropatisi olan tip 2 diyabet hastasında 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 GA 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:**

OLMECOMB PLUS'ın amlodipin bileşeni kalp ve damar düz kasa potansiyel-bağımlı L-tipi kanallar aracılığıyla kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye akışını engelleyen kanal

blokördür. 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, dijitaler 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/gün (kalsiyum kanal blokörü) veya lisinopril 10-40 mg/gün (ADE inhibitörü) ile birinci basamak tedavi olarak 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).

#### Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid bir tiazid diüretiktir. Tiazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılım miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak renal tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. 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, tiazid 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

2.492 hastada yapılan 12 haftalık, çift kör, randomize, paralel grup çalışmada (%67'si beyaz ırka mensup hasta) 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.

2.690 hastada yapılan ikinci bir çift kör, randomize, paralel grup çalışmada (%99,9'u beyaz ırka mensup 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 beyaz ırka mensup 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 ulaşılmıştır. İkili kombinasyon tedavisi ile yeterli olarak kontrol edilemeyen hastalarda 40 mg olmesartan medoksomil artı 10 mg amlodipin ikili kombinasyon tedavisine kıyasla (%29,5'e karşı %24,2) 40 mg/10 mg/12,5 mg üçlü kombinasyon tedavisi ile sayısal olarak daha fazla yüzdede hasta hedef kan basınçlarına ulaşmıştır.

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

Diğer bilgiler:

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Telmisartanın yalnız ve ramipril ile birlikte kullanıldığı, devam eden global sonlanım çalışması) ve VA NEPHRON-D (Diyabetik nefropati hastaları)) 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 veya 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 (Kardiyovasküler ve Renal Hastalıklar ile Sonuçlanan Tip 2 Diyabet Hastalarında Yapılan Aliskiren Çalışması) 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 reseptör 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.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklortiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklortiyazid kullanımı ( $\geq 50.000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir.

Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

## 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:

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.

### Dağılım:

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:

Olmesartanın toplam plazmadan temizlenmesi tipik olarak 1,3 L/saattir (CV, %19) ve karaciğer kan akışına (yaklaşık 90 L/saat) nazaran yavaştır.

<sup>14</sup>C-etiketli olmesartan medoksomilin tekli oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılır (büyük çoğunluğu, doz uygulamasından sonraki 24 saat içinde) ve geri kazanılan 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).

#### Eliminasyon:

Olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü, çoklu oral doz uygulamasından sonra 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma 2-5 günlük doz uygulamasından 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.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal bir şekilde artmaktadır.

#### Amlodipin:

##### 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:

Dozun verilmesinin ardından 6-12 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. Amlodipinin pKa'sı 8,6'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı *in vitro* koşullarda yaklaşık olarak % 97,5'tir.

#### Biyotransformasyon:

Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'ten 50 saate kadar değişir. Kararlı-durum plazma seviyelerine 7-8 ardışık günden sonra erişilir. 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.

Hidroklorotiyazid:

Emilim:

Oral olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun doz uygulamasından sonra hidroklorotiyazid doruk konsantrasyonları süresi orta değeri 1,5-2 saattir.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid, plazmada %68 oranında proteinlere bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83–1,14 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve değişmeden idrarla atılır.

Eliminasyon:

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, hidroklorotiyazid idrarla değişmemiş etkin madde halinde hemen hemen tamamen atılır.

Hidroklorotiyazidin sistemik yararlılığı olmesartan ile birlikte kullanıldığında %20 düşer. Ancak bu önemsiz düşüş herhangi bir klinik sonuca neden olmaz. Olmesartanın kinetiği, hidroklorotiyazidle birlikte kullanılmaktan etkilenmez.

**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 kontrollere 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  $C_{maks}$  değerleri hepatik yetmezliği olan hastalarda ve sağlıklı kişilerde benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, amlodipin kullanımına ilişkin çok sınırlı klinik veri mevcuttur.

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 medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü 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 ( $\geq 75$  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.

#### İlaç etkileşimleri

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

40 mg olmesartan medoksomil ve 3750 mg kolesevelam hidroklorürün sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı uygulanması  $C_{maks}$  değerinde %28 azalma ve olmesartanın EAA'sında %39 azalma ile sonuçlanmıştır.

Olmesartan medoksomil kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulandığında  $C_{maks}$  ve EAA 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

Olmesartan medoksomil/amlodipin/hidroklorotiyazid kombinasyonunu ile sıçanlarda yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmasında üçlü kombinasyonun her bir molekülün mevcut toksisitesini arttırmadığı veya yeni toksisiteyi indüklediği ve toksikolojik olarak sinerjistik 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/amlodipinin 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/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının toksik potansiyeli, sıçanlarda ve köpeklerde tekrarlamalı doz oral toksisite araştırmaları ile 6 aya kadar değerlendirilmiştir. Bu sınıftaki diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, toksikolojik ana hedef organ böbrektir. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu fonksiyonel renal değişiklikleri (serum üre azotu ve serum kreatininde artışlar) indüklemiştir.

Yüksek dozajlar, muhtemelen bir renal hemodinamik değişim vasıtasıyla (tübüler hipoksi ve tübüler hücre dejenerasyonu ile birlikte hipotansiyondan kaynaklanan düşük renal perfüzyon) sıçanların ve köpeklerin böbreklerinde tübüler dejenerasyon ve rejenerasyona sebep olmuştur. Ek olarak olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu sıçanlarda, kırmızı kan hücreleri parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin ve hematokrit) bir düşüşe ve kalp ağırlığında azalmaya sebep olmuştur.

Bu etkiler diğer AT<sub>1</sub> reseptörü antagonistleri ve ADE-inhibitörleri için de gözlenmiştir ve yüksek olmesartan medoksomil dozajlarının farmakolojik etkisiyle indüklendiği ve tavsiye edilen terapötik dozlarda insanlarla ilgili olmadığı düşünülmektedir.

Kombine olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid ve yanında münferit bileşenlerin kullanıldığı genotoksisite araştırmaları, klinik açıdan ilgili genotoksik bir aktiviteye ait herhangi bir belirti ortaya koymamıştır.

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır, çünkü klinik kullanım koşullarında iki münferit bileşen için ilgili karsinojenik etkilere dair bir kanıt yoktur.

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edilen farelerde veya sıçanlarda teratojeniteye dair kanıt yoktur. Bu sınıf bir tıbbi üründen beklendiği gibi, sıçanlar gestasyon sırasında olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edildiklerinde önemli derecede azalan fetal vücut ağırlıklarıyla kanıtlanan fetal toksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### Olmesartan medoksomil

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil diğer AT<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda da gerçekleşmiştir ve sodyum klorürün eşzamanlı olarak oral yolla uygulanması ile azaltılabilir.

Diğer AT<sub>1</sub> 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 sağlamanın 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

##### 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<sup>2</sup> 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.

**Karsinogenez, 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<sup>2</sup> bazında 10 mg'lık önerilen maksimum klinik doza benzer ve sıçanlarda bu dozun iki katı\*) farelerde maksimum tolere edilen doza yakinken, sıçanlarda durum böyle değildir. Mutajenite çalışmaları gen veya kromozom düzeylerinde ilaçla ilgili herhangi bir etki ortaya koymamıştır.

\*50 kg'lık hasta ağırlığına göre

**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

Laktoz monohidrat DC (inek sütü kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksipropil metil selüloz

Magnezyum stearat

Opadry 85G34788 Pink İçeriği:

Talk

Lesitin (soya) (E322)

Titanyum Dioksit (E171)

Sarı Demir Oksit (E172iii)

Kırmızı Demir Oksit (E172ii)

Siyah Demir Oksit (E172i)

Polietilen Glikol

Pva

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

#### **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/17

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

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**