KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXCALİBA® PLUS 40 mg/10 mg/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil	40 mg
10 mg Amlodipine eşdeğer amlodipin besilat	13,888 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir yüzünde C55 yazılı, 9,5 mm grimsi kırmızı, yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

Ek tedavi

EXCALİBA PLUS, iki bileşenli formülasyon olarak kullanılan olmesartan medoksomil ve amlodipin kombinasyonu tedavisi ile kan basıncının yeterli düzeyde kontrol altına alınamadığı yetişkin hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

İkame tedavisi

EXCALİBA PLUS iki bileşenli kombinasyon (olmesartan medoksomil ve amlodipin veya olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid) ve tek bileşenli formülasyon (hidroklorotiyazid veya amlodipin) olarak alınan olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiyazid kombinasyonunda kan basıncı yeterli oranda kontrol edilen hastalarda ikame tedavisi olarak 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 PLUS için önerilen doz günde bir tablettir.

Ek tedavi

EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/12,5 mg, kan basıncı iki bileşenli kombinasyon olarak olmesartan medoksomil 40 mg ve amlodipin 10 mg ile veya EXCALİBA PLUS 40 mg/5 mg/12,5 mg ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Üçlü bileşen kombinasyonuna değiştirmeden önce ayrı ayrı bileşenlerin dozajının aşamalı bir titrasyonu önerilmektedir. Klinik açıdan uygun olduğunda, iki bileşenli kombinasyondan üç bileşenli kombinasyona doğrudan değişiklik düşünülebilir.

İkame tedavisi

Aynı anda iki bileşenli kombinasyon (Olmesartan medoksomil ve amlodipin veya olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid) ve tek bileşenli formülasyon (hidroklorotiyazid veya amlodipin) olarak alınan olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun sabit dozlarıyla kontrol edilen hastalar aynı bileşen dozlarını içeren EXCALİBA PLUS ile değiştirilebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Önerilen maksimum EXCALİBA PLUS dozu günde 40 mg/10 mg/25 mg'dır.

Uygulama şekli

Tabletler yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınır (örn. bir bardak su).

Tabletler çiğnenmemelidir ve her gün aynı zamanda alınmalıdır. EXCALİBA PLUS yemekle ya da aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği
Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-60 ml/dk), bu hasta grubunda 40 mg olmesartan medoksomil dozajı ile ilgili sınırlı deneyim nedeniyle maksimum doz EXCALİBA PLUS 20 mg/5 mg/12,5 mg'dır. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum ve kreatinin serum konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi<30 ml/dk) EXCALİBA PLUS kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği
EXCALİBA PLUS, hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maksimum doz günde 1 kez EXCALİBA PLUS 20 mg/5 mg/12,5 mg'ı aşmamalıdır. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir.

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi, amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda uzamaktadır. Bu nedenle, EXCALİBA PLUS bu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipinin farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır. Amlodipin karaciğer yetmezliği olan hastalarda en düşük dozla başlatılmalı ve yavaş yavaş titre edilmelidir.

EXCALİBA PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2), kolestaz veya safra tıkanıklığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon
Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmaması nedeniyle EXCALİBA PLUS'ın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik Popülasyon
Yaşlı hastalarda; özellikle günde 40 mg/10 mg/25 mg'lık maksimum EXCALİBA PLUS dozunda dikkatli kullanım ve kan basıncının yakından takip edilmesi önerilmektedir. Yaşlı hastalarda, doz artışı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

75 yaş ve üstü yaşlı hastalarda EXCALİBA PLUS kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Kan basıncının yakından takip edilmesi ve daha dikkatli olunması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerin, dihidropiridin türevlerinin veya sülfonamid kaynaklı maddelerin (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi ilaç olduğu için) veya diğer yardımcı maddelerin herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2)
- Refrakter hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi
- Şiddetli karaciğer yetmezliği; kolestaz ve biliyer obstrüktif bozukluklar (bkz. Bölüm 5.2)
- EXCALİBA PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan (GFR < 60 ml/dk/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Amlodipin bileşeninden dolayı, EXCALİBA PLUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasıyla diğer durumlar:
Vasküler tonusu ve renal fonksiyonu esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olan hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya böbrek arter stenozu dahil altta yatan bir böbrek hastalığı olan hastalar), bu sistemi etkileyen ilaçlarla 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:
Renal yetmezliği olan hastalarda EXCALİBA PLUS kullanıldığında potasyum ve kreatinin serum konsantrasyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilir.

EXCALİBA PLUS'ın şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi<30 ml/dk) kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Renal yetmezliği olan hastalarda tiyazid diüretikle ilişkili azotemi meydana gelebilir.

Progresif böbrek yetmezliği görülürse diüretik tedavinin kesilmesi düşüncesiyle tedavinin dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerekir. Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi<12 ml/dk) EXCALİBA PLUS uygulaması ile ilgili deneyim yoktur.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin dual blokajı (RAAS):
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 blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Hepatik yetmezlik:
Hepatik yetmezliği olan hastalarda amlodipin ve olmesartan medoksomile maruz kalım artar (bkz. Bölüm 5.2).

Ayrıca, karaciğer yetmezliği ve ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazid tedavisi sırasında sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler, hepatik koma halini hızlandırabilir.

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda EXCALİBA PLUS dikkatle kullanılmalıdır.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil dozu 20 mg'ı aşmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, amlodipin doz aralığındaki en düşük dozda başlatılmalı ve hem tedavi başında hem de doz artırılırken dikkatli olunmalıdır.

EXCALİBA PLUS kullanımı, şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz veya safra tıkanıklığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Aort kapağı veya mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
EXCALİBA PLUS'ın 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 hastaları, genellikle, renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etki eden antihipertansif ilaçlara yanıt vermezler. Dolayısıyla, EXCALİBA PLUS'ın bu hastalarda kullanılması önerilmez.

Metabolik ve endokrin etkiler:
Tiyazid tedavisi glukoz toleransını azaltabilir. Diyabetik hastalarda, insülinin veya oral hipoglisemik ajanların dozaj ayarlamaları gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5). Tiyazid tedavisi sırasında gizli diabetes mellitus aşikar duruma gelebilir. Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artışlar tiyazid diüretik tedavisiyle ilişkili oldukları bilinen istenmeyen etkilerdir. Tiyazid tedavisi gören bazı hastalarda hiperürisemi meydana gelebilir ve yatkın hastalarda guta neden olabilir.

Elektrolit dengesizliği:
Diüretik tedavi uygulanan her hastada olduğu gibi, uygun aralıklarla serum elektrolitlerinin izlemi yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazid dahil tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine neden olabilir (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Sıvı ve elektrolit dengesizliğinin uyarı belirtileri ağız kuruluğu, susuzluk, zayıflık, letarji, uykulu olma, huzursuzluk, kas ağrıları veya kramplar, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve mide bulantısı veya kusma gibi gastrointestinal bozukluklardır (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer sirozu olan hastalarda, brisk diürezi olan hastalarda, ağızdan yetersiz elektolit alımı olanlarda ve birlikte kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanan hastalarda hipokalemi riski çok daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.5).

Öte yandan özellikle kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda EXCALİBA PLUS'ın bir bileşeni olan olmesartan medoksomil ile tedavi anjiyotensin-II reseptörlerinin (AT_1) antagonizmine bağlı olarak hiperkalemiye neden olabilir. Risk altındaki hastalarda serum potasyum düzeyleri yakından takip edilmelidir. EXCALİBA PLUS'ın potasyum tutucu diüretiklerle, potasyum preparatları ile, potasyum içeren yapay tuzlarla ya da potasyum düzeylerini artırıcı diğer ilaçlarla (örn. heparin sodyum) birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerini artırabileceğinden potasyum düzeyleri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretik kaynaklı hiponatremiyi azaltacağı veya önleyeceği konusunda bir bilgi yoktur. Klorür eksikliği genellikle hafif olur ve çoğu zaman tedavi gerektirmez.

Tiyazid diüretikleri, bilinen bir kalsiyum metabolizma bozukluğu olmayan durumlarda kalsiyumun atılımını azaltır ve aralıklı ve hafif yükselmiş serum kalsiyum konsantrasyonlarına neden olabilirler.

Hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin bir işareti olabilir. Paratiroit fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazid tedavisi kesilmelidir.

Tiyazidlerin, idrarla magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir; bu durum hipomagneziye neden olabilir.

Ödemli hastalarda sıcak havalarda dilüsyonel hiponatremi meydana gelebilir.

Lityum:
Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi, EXCALİBA PLUS ve lityumun eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Kalp yetmezliği:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibe edilmesi sonucunda, duyarlı bireylerde böbrek fonksiyonlarında değişiklikler beklenebilir.

Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin faaliyetine bağlı olabilen şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonisti ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ilişkilendirilmiştir.

Kalp yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Amlodipin ile ağır kalp yetmezliği olan hastalarla yapılan uzun vadeli plasebo kontrollü bir çalışmada (NYHA III ve IV), pulmoner ödem için bildirilen 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:
Çok nadir durumlarda, olmesartan alan hastalarda ilaca başlandıktan sonra birkaç ay ile birkaç yıl sonrasında, muhtemelen lokalize gecikmiş hipersensitivite nedeniyle şiddetli, kronik diyare ile kilo kaybı bildirilmiştir. Hastaların bağırsak biyopsisi genellikle villöz atropi göstermiştir. Bir hasta olmesartan ile tedavi sırasında bu semptomları geliştirirse ve başka belirgin bir etiyolojinin bulunmadığı durumlarda olmesartan tedavisi hemen kesilmelidir ve yeniden başlanmamalıdır. Olmesartanı bıraktıktan sonraki haftada diyarede bir iyileşme olmazsa başka bir uzmanın da (örn. gastroenterolog) görüşünün alınması düşünülmelidir.

Bağırsak anjiyoödemi:
Anjiyotensin Il reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir [EXCALİBA PLUS dahil] (bkz. bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin Il reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhisi konulursa, EXCALİBA PLUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

Koroidal efüzyon akut miyop ve sekonder dar açılı glokom:
Bir sülfonamid türü olan hidroklorotiyazid, görme alanı kusuru olan koroidal efüzyon, kısa süreli akut miyop ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanan idiyosinkratik bir reaksiyona yol açabilir. Semptomlar, görüş keskinliğinin azalmaya başlaması veya oküler ağrı içerir ve bu sempomlar tipik olarak ilaca başladıktan saatler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Akut dar açılı glokom tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına yol açabilir. Primer tedavi, hidroklorotiyazidin mümkün olan en kısa süre içerisinde kesilmesidir. İntraoküler basınç kontrol altına alınamazsa acil tıbbi ve cerrahi tedavileri başvurulması düşünülebilir. Sülfonamid ve penisilin alerjisi geçmişi, akut dar açılı glokom gelişimine yönelik bir risk faktörü olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Gebelik:
Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı başlatılmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri tedavisinin sürdürülmesinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanım için tesis edilen bir güvenlilik profili uygun alternatif anti hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tespit edildikten sonra, anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi hemen kesilmelidir ve uygun olması durumunda alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Pediyatrik popülasyon:
EXCALİBA PLUS, çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde endike değildir.

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

Işığa duyarlılık:
Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonlarına ilişkin vakalar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer EXCALİBA PLUS tedavisi sırasında ışığa duyarlılık reaksiyonu gelişirse, tedavinin durdurulması önerilmektedir. Eğer diüretik tedavinin yeniden başlatılması gerekli ise, güneş ışığı veya yapay (suni) UVA ışınlarına maruz kalan alanların korunması önerilmektedir.

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).

Akut Solunum Toksisitesi
Hidroklorotiyazid aldıktan sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem tipik olarak, hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar ila saatler içinde gelişir. Semptomlar başlangıçta dispne, ateş, pulmoner bozulma ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, EXCALİBA PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

Diğer
Diğer tüm antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı azalması miyokard enfarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

Hidroklorotiyazide karşı hipersensitivite reaksiyonları alerji veya bronşiyal astım hikayesi olan ya da olmayan hastalarda görülmekle birlikte, alerji veya bronşiyal astım hikayesi

olanlarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Tiyazid grubu diüretiklerle, sistemik lupus eritamatozusun aktif hale gelebildiği veya alevlenebildiği bildirilmiştir.

Etnik farklılıklar:
Tüm diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi olmesartanın kan basıncı düşürücü etkisi siyah ırktan hastalarda, siyah olmayan hastalara kıyasla daha düşüktür. Ancak EXCALİBA PLUS ile yapılan siyah ırktan hastaların katıldığı (%30) üç klinik çalışmadan birinde bu etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

EXCALİBA PLUS kombinasyonuyla ilişkili potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez

Lityum:
Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve nadiren anjiyotensin II reseptörü antagonistleriyle eş zamanlı olarak uygulanması sırasında, serum lityum konsantrasyonunda geri döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Ayrıca, lityumun böbrek klirensi tiyazidlerce düşürülür ve sonuç olarak lityum toksisitesi riski artabilir. Dolayısıyla, EXCALİBA PLUS ve lityumun eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Kombinasyon kullanımının zorunlu olduğu durumlarda serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım

Baklofen:
Antihipertansif etkinin kuvvetlenmesi/artışı meydana gelebilir.

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar:
NSAİD'ler (asetilsalisilik asit (> 3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve seçici olmayan NSAİD'ler) tiyazid diüretiklerin ve anjiyotensin II reseptörü antagonistlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Böbrek fonksiyonu sorunlu olan bazı hastalarda (örn. su kaybı olan hastalar veya böbrek fonksiyonu sorunlu olan yaşlı hastalarda), siklooksijenazı ve anjiyotensin II reseptör antagonistini inhibe eden ajanların bir arada uygulanması, olası akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunda genellikle geri dönüşümlü olan daha fazla bozulmaya neden olabilir. Dolayısıyla, kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar yeterli derecede hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlamasından sonra ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Hesaba katılması gereken eş zamanlı kullanım

Amifostin:
Antihipertansif etkinin kuvvetlenmesi/artışı meydana gelebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar:
EXCALİBA PLUS'ın kan basıncını azaltıcı etkisi diğer antihipertansif ilaçların kullanımıyla artabilir.

Alkol, barbiturat, narkotikler veya antidepresanlar:
Ortostatik hipotansiyon şiddetlenebilir.

Olmesartan medoksomil ile ilişkili potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokörleri veya aliskiren:
Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).
Aliskiren:
ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).
Aliskiren'in diğer renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokerleri (ARB veya ADE inhibitörleri) ile birlikte kullanımı, advers olaylarda (hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği gibi) artışa neden olur.

Potasyum düzeyini etkileyen ilaçlar:
Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ve serum potasyum düzeylerini artırabilecek diğer ilaçların (örn. heparin,) eş zamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.4) serum potasyumunda artışa neden olabilir. Potasyumu etkileyecek ilaçların EXCALİBA PLUS ile birlikte reçete edilmesi gerekirse serum potasyumun izlenmesi önerilmektedir.

Ek Bilgi

Safra asidi bağlayıcı 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).

Antasit (alüminyum magnezyum hidroksit) ile tedaviden sonra olmesartanın biyoyararlanımında orta derecede bir azalma gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomilin varfarinin farmakokinetik özellikleri veya farmakodinamik özellikleri veya digoksinin farmakokinetik özellikler üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

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

Olmesartanın insan sitokromu P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde *in vitro* klinik olarak anlamlı inhibitör etkisi yoktur ve sıçan sitokrom P450 aktivitesi üzerinde de etki göstermemiştir veya bu etkileri çok düşük düzeyde olmuştur. Yukarıda sayılan sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olan ilaçlarla olmesartan arasında klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Amlodipin ile ilişkili potansiyel etkileşimler:

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkileri

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 basıncını düşürücü etkileri artırabileceğinden tavsiye edilmez.

Dantrolen (infüzyon):
Hayvanlarda, verapamil ve 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 eş zamanlı uygulamasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer ilaçlara etkileri:

Amlodipinin kan basıncını düşürme etkisi diğer *antihipertansif* ilaçlarına kan basıncı düşürme etkisini artırır.

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipin atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Simvastatin:
10 mg amlodipin çoklu dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması, tek başına simvastatine göre 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.

Rapamisin Mekanik Hedef (mTOR) İnhibitörleri:
Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır.

Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı ile amlodipin, 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 PLUS'ın siklosporin ile birlikte uygulanması siklosporin maruziyetini arttırabilir. Birlikte kullanım sırasında siklosporin çukur düzeyleri izlenmeli ve gerektiğinde siklosporin dozu azaltılmalıdır.

Hidroklorotiyazid ile ilişkili potansiyel etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez

Potasyum düzeyini etkileyen ilaçlar:
Hidroklorotiyazidin potasyum tüketen etkisi (bkz. Bölüm 4.4) potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkili diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında artabilir (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum veya salisilik asit türevleri). Dolayısıyla, bunlarla eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım

Kalsiyum tuzları:
Tiyazid diüretikleri, azalan atılıma bağlı olarak serum kalsiyumunu artırabilir. Eğer kalsiyum destekleyici ajanların verilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:
Hidroklorotiyazid emilimi, anyonik değişim reçinelerinin mevcudiyetinde bozulur.

Dijital glikozitler:
Tiyazid kaynaklı hipokalemi veya hipomagnezemi, dijitalis kaynaklı kardiyak aritmilerin başlamasına sebep olabilir.

Serum potasyum bozukluklarının etkilendiği ilaçlar:
EXCALİBA PLUS serum potasyum bozukluklarından etkilenen ilaçlar (örn. dijital glikozitler ve antiaritmikler) ve torsades de pointes (ventriküler taşikardi) indükleyen ilaçlar (bazı antiaritmikler dahil) ile uygulandığında serum potasyumunun periyodik izlenmesi ve EKG önerilir; hipokalemi torsades de pointes için predispozan faktördür:

- Sınıf Ia *antiaritmikler (örn.* kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- Sınıf III *antiaritmikler (örn.* amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, kloropromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siamemazin, sülpirid, sultoprid, amisüliprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğerleri (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinsamin IV)

Nondepolarizan iskelet kası gevşeticileri (örn. tübokürarin):
Nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerinin etkisi hidroklorotiyazid ile artırılabilir.

Antikolinerjik ilaçlar (örn. atropin, biperiden):
Gastrointestinal motilite ve mide boşaltım hızının düşüşüyle tiyazid tipi diüretiklerin

biyoyararlılıklarının artışı.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):
Bir tiyazid ile tedavi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik ilacın doz ayarı gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Metformin:
Hidroklorotiyazide bağlı olarak olası fonksiyonel böbrek yetmezliğiyle indüklenen laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksit:
Beta-blokörler ve diazoksitin hiperglisemik etkisi tiyazidlerle artabilir.

Presör aminler (örn. noradrenalin):
Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (örn. probenesid, sülfinpirazon ve allopurinol):
Ürikozürik ilaçların dozlarının ayarlaması gerekli olabilir çünkü hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini artırabilir. Probenesid veya sülfinpirazon dozunda artış gerekli olabilir. Tiyazidin eş zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık insidansını artırabilir.

Amantadin:
Tiyazidler amantadinin neden olduğu advers etki riskini artırabilir.

Sitotoksik ilaçlar (örn. siklofosfamid, metotreksat):
Tiyazidler sitotoksik ilaçların böbrekten atılımını azaltabilir ve miyelosüpresif etkilerini artırabilir.

Salisilatlar:
Yüksek dozda salisilatlar kullanıldığı durumda hidroklorotiyazid salisilatın santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini artırabilir.

Metildopa:
Hidroklorotiyazid ve metildopanın eş zamanlı kullanımıyla hemolitik aneminin oluştuğunu gösteren bildirimler olmuştur.

Siklosporin:
Siklosporinle eş zamanlı tedavi hiperürisemi riskini ve gut tipi komplikasyonları artırabilir.

Tetrasiklin:
Tetrasiklinler ile tiyazidlerin eş zamanlı kullanımı ürede tetrasiklinin indüklediği artış riskini artırır. Bu etkileşim muhtemelen doksisiklin için geçerli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon
Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmaması nedeniyle EXCALİBA PLUS'ın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

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
Gebelik döneminde tüm trimesterlerde EXCALİBA PLUS kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Olmesartan medoksomil

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk üç aylık döneminde ADE-inhibitörleriyle tedavi görmenin ardından teratojenite riskiyle ilgili epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; bununla birlikte küçük bir risk artışı ihtimal dışı bırakılamaz. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile ilgili kontrollü epidemiyolojik veriler olmamasına rağmen, bu ilaç sınıfı için de benzer riskler mevcut olabilir. Sürekli anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlilik profili bulunan alternatif anti hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konulduğunda, anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi hemen kesilmelidir ve uygun olması durumunda alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi görmenin insan fetotoksisitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramnios ve kafatası kemikleşmesinin gecikmesi) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruziyetin gebeliğin 2. trimesterinden itibaren gerçekleşmesi durumunda, renal fonksiyonunun ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilmektedir. Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonistleri almış olan yenidoğanlar hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid

Gebelik sırasında, özellikle ilk üç aylık dönem boyunca, hidroklorotiyazid ile sınırlı deneyim vardır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması temelinde 2. ve 3. üç aylık dönem sırasında kullanımı fetüs-plasenta perfüzyonunu tehlikeye sokabilir ve sarılık, elektrolik denge bozukluğu ve trombositopeni gibi fötal ve neonatal etkiler yaratabilir.

Hidroklorotiyazid, hastalığın gidişatı üzerinde faydalı bir etki olmaksızın plazma hacmi azalması ve plasental hipoperfüzyon riski sebebiyle gebelik ödemi, gebelik hipertansiyonu veya preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid başka bir tedavinin kullanılamadığı nadir durumlar haricinde hamile

kadınlarda esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Amlodipin

Gebelikte maruziyet olayları ile ilgili sınırlı sayıdaki veriler, amlodipin ve diğer kalsiyum reseptör antagonistlerinin fetüsün sağlığı üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermemektedir. Ancak doğum eyleminin uzaması riski bulunabilir.

Laktasyon Dönemi
Emzirme döneminde EXCALİBA PLUS tavsiye edilmemektedir ve özellikle bir yeni doğan veya prematüre bebeğin anne sütüyle beslenmesi süresince, laktasyonda kullanım ile ilgili daha iyi güvenlik profiline sahip alternatif tedaviler tercih edilebilir.

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 PLUS 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.

Hidroklorotiyazid anne sütüne az miktarda geçmektedir. Yüksek dozlarda tiyazid yoğun diüreze neden olarak süt üretimini inhibe edebilir. EXCALİBA PLUS'ın emzirme sırasında kullanılması önerilmez. EXCALİBA PLUS emzirme sırasında kullanılırsa doz mümkün olan en alt düzeyde tutulmalıdır.

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 çalışmad, erkek üreme yeteneği üzerinde olumsuz etkiler tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma kabiliyeti üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır. Ancak, antihipertansif tedavi alan hastalarda baş dönmesini de içeren sersemlik hali, baş ağrısı, mide bulantısı veya yorgunluğun ara sıra meydan gelebileceği ve bu semptomların reaksiyon verme yeteneğini bozabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle tedavinin başında olmak üzere dikkatli davranılması önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

EXCALİBA PLUS güvenliliği amlodipin ve hidroklorotiyazid ile birlikte olmesartan medoksomil alan 7.826 hasta üzerindeki klinik deneylerde incelenmiştir.

Klinik çalışmalar, ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmaları ve spontan bildirimlerden

elde edilen advers reaksiyonlar; EXCALİBA PLUS ve aynı zamanda her bir bileşenin güncel güvenlilik profiline dayanarak ayrı ayrı olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiyazid için Tablo 1'de özetlenmiştir.

EXCALİBA PLUS ile tedavi sırasında en sık rapor edilen advers reaksiyon periferik ödem, baş ağrısı ve baş dönmesini de içeren sersemlik halidir.

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında aşağıda belirtilen terminoloji kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10)
Yaygın (≥1/100 - <1/10)
Yaygın olmayan (≥1/1.000 - <1/100)
Seyrek (≥1/10.000 - <1/1.000)
Çok seyrek (< 1/10.000)
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 1: EXCALİBA PLUS ve tek tek bileşenlerle advers reaksiyonun genel özeti

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Advers reaksiyonlar**	**Sıklık**			
		EXCALİBA PLUS	**Olmesartan**	**Amlodipin**	**HCTZ**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın			
	Nazofarenjit	Yaygın			
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın		
	Sialadenit				Seyrek
İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)	Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)				Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni			Çok seyrek	Seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Çok seyrek	Seyrek
	Kemik iliği depresyonu				Seyrek
	Nötropeni/agranülositoz				Seyrek
	Hemolitik anemi				Seyrek
	Aplastik anemi				Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaktik reaksiyon		Yaygın olmayan		
	İlaca karşı aşırı duyarlılık			Çok seyrek	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperkalemi	Yaygın olmayan	Seyrek		
	Hipokalemi	Yaygın olmayan			Yaygın
	Anoreksi				Yaygın olmayan
	Glikozüri				Yaygın
	Hiperkalsemi				Yaygın
	Hiperglisemi			Çok seyrek	Yaygın

	Hipomagnezemi				Yaygın
	Hiponatremi				Yaygın
	Hipokloremi				Yaygın
	Hipertrigliseridemi		Yaygın		Çok yaygın
	Hiperkolesterolemi				Çok yaygın
	Hiperürisemi		Yaygın		Çok yaygın
	Hipokloremik alkaloz				Çok seyrek
	Hiperamilazemi				Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon durumu			Seyrek	Yaygın
	Depresyon			Yaygın olmayan	Seyrek
	Apati				Seyrek
	İrritabilite			Yaygın olmayan	
	Huzursuzluk				Seyrek
	Ruhsal değişiklikler (anksiyete dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan	
	Uyku bozuklukları (uykusuzluk dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	Postüral baş dönmesi	Yaygın olmayan			
	Presenkop	Yaygın olmayan			
	Disguzi			Yaygın olmayan	
	Hipertoni			Çok seyrek	
	Hipoestezi			Yaygın olmayan	
	Parestezi			Yaygın olmayan	Seyrek
	Periferik nöropati			Çok seyrek	
	Uyku hali			Yaygın	
	Senkop			Yaygın olmayan	
	Konvülsiyonlar				Seyrek
	İştah kaybı				Yaygın olmayan
	Titreme			Yaygın olmayan	
	Ekstrapiramidal bozukluk			Bilinmiyor	

Göz hastalıkları	Görme bozukluğu (görmede bulanıklık ve diplopi dahil)			Yaygın	Seyrek
	Lakrimasyon azalışı				Seyrek
	Miyopun kötüleşmesi				Yaygın olmayan
	Ksantopsi				Seyrek
	Akut miyopi, akut açı kapanması glokomu (bkz. Bölüm 4.4)				Bilinmiyor
	Koroidal efüzyon				Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan		Seyrek
	Kulak çınlaması			Yaygın olmayan	
Kardiyak hastalıklar	Çarpıntı	Yaygın		Yaygın	
	Taşikardi	Yaygın olmayan			
	Miyokart enfarktüsü			Çok seyrek	
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)			Yaygın olmayan	Seyrek
	Anjina pektoris		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan (anjina pektorisin kötüleşmesi dahil)	
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Flushing	Yaygın olmayan		Yaygın	
	Ortostatik hipotansiyon				Yaygın olmayan
	Vaskülit (nekrotizan anjiit dahil)			Çok seyrek	Seyrek
	Tromboz				Seyrek
	Embolizm				Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Bronşit		Yaygın		
	Dispne			Yaygın	Seyrek
	Farenjit		Yaygın		
	Rinit		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Akut interstisyel pnömoni				Seyrek
	Solunum zorluğu				Yaygın olmayan

	Pulmoner ödem				Seyrek
	Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)				Çok seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Yaygın	Yaygın		Yaygın
	Mide bulantısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Konstipasyon	Yaygın			Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	
	Karın ağrısı		Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Değişen bağırsak alışkanlıkları (diyare ve kabızlık dahil)			Yaygın	
	Meteorizm				Yaygın
	Dispepsi		Yaygın	Yaygın	
	Gastrit			Çok seyrek	
	Gastrik irritasyon				Yaygın
	Gastroenterit		Yaygın		
	Gingival hiperplazi			Çok seyrek	
	Paralitik ileus				Çok seyrek
	Pankreatit			Çok seyrek	Seyrek
	Kusma		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
	Bağırsak anjiyoödemi		Seyrek		
	Sprue-benzeri enteropati (bkz. Bölüm 4.4)		Çok seyrek		
Hepato-bilier hastalıklar	Hepatit			Çok seyrek	
	Otoimmün hepatit*		Bilinmiyor		
	Sarılık (intrahepatik kolestatik ikter)			Çok seyrek	Seyrek
	Akut kolesistit				Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi			Yaygın olmayan	
	Anjiyoödem		Seyrek	Çok seyrek	
	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan		
	Eritema multiforme			Çok seyrek	
	Eritem				Yaygın olmayan
	Kutanöz lupus eritamatöz benzeri reaksiyonlar				Seyrek
	Ekzantem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Eksfolyatif dermatit			Çok seyrek	
	Hiperhidrosis			Yaygın olmayan	
	Işığa karşı aşırı			Çok seyrek	Yaygın

	duyarlılık reaksiyonları				olmayan
	Kaşıntı		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Quincke ödemi			Çok seyrek	
	Döküntü		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kutanöz lupus eritamatözün tekrar aktivasyonu				Seyrek
	Toksik epidermal nekroliz			Bilinmiyor	Seyrek
	Cilt renk değişimi			Yaygın olmayan	
	Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek	
	Ürtiker		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokus ve kemik hastalıkları	Kas spazmı	Yaygın	Seyrek	Yaygın	
	Eklem şişmesi	Yaygın			
	Kas zayıflığı	Yaygın olmayan			Seyrek
	Ayak bileği şişmesi			Yaygın	
	Artralji			Yaygın olmayan	
	Artrit		Yaygın		
	Sırt ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Parezi				Seyrek
	Miyalji		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	İskelet ağrısı		Yaygın		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Polakiüri	Yaygın			
	Üriner frekans artışı			Yaygın olmayan	
	Akut böbrek yetmezliği		Seyrek		
	Hematüri		Yaygın		
	İdrar yapma bozukluğu			Yaygın olmayan	
	Noktüri			Yaygın olmayan	
	İnterstisiyel nefrit				Seyrek
	Böbrek yetmezliği		Seyrek		Seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektil disfonksiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti			Yaygın olmayan	
Genel bozukluklar ve	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın	

uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferal ödem	Yaygın	Yaygın		
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
	Göğüs ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Ateş				Seyrek
	Grip benzeri semptomlar		Yaygın		
	Letarji		Seyrek		
	Halsizlik		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Ödem			Çok yaygın	
	Ağrı		Yaygın	Yaygın olmayan	
	Yüzde ödem		Yaygın olmayan		
Araştırmalar	Kan kreatinin seviyesinde artış	Yaygın	Seyrek		Yaygın
	Kan üre seviyesinde artışı	Yaygın	Yaygın		Yaygın
	Kan ürik asit seviyesinde artış	Yaygın			
	Kan potasyum seviyesinde azalma	Yaygın olmayan			
	Gamma glutamil transferaz artışı	Yaygın olmayan			
	Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan			
	Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan			
	Karaciğer enzimlerinde artış		Yaygın	Çok seyrek (çoğunlukla kolestaz ile tutarlı)	
	Kan kreatin fosfokinaz artışı		Yaygın		
	Kilo kaybı			Yaygın olmayan	
	Kilo artışı			Yaygın olmayan	

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

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 amlodipinin sabit doz kombinasyonu ile klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde başka advers reaksiyonlar bildirilmiş ve EXCALİBA PLUS, olmesartan medoksomil monoterapisi veya amlodipin monoterapisi için halen advers

reaksiyon bildirilmemiştir veya ikili kombinasyonlar için daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir (Tablo-2).

Tablo 2: Olmesartan medoksomil ve amlodipin kombinasyonu		
Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**Advers reaksiyonlar**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	İlaca karşı aşırı duyarlılık
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Üst abdominal ağrı
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Libido azalması
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Çukur bırakan ödem
	Yaygın olmayan	Letarji
Kas-iskeleti bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Kol ve bacaklarda ağrı

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu ile klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde başka advers reaksiyonlar bildirilmiş ve EXCALİBA PLUS, olmesartan medoksomil monoterapisi veya hidroklorotiyazid monoterapisi için halen advers reaksiyon bildirilmemiştir veya ikili kombinasyonlar için daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir (Tablo:3).

Tablo 3: Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu		
Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**Advers reaksiyonlar**
Sinir sistemi hastalıkları	Seyrek	Bilinç bozuklukları (bilinç kaybı gibi)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Egzama
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Kol ve bacaklarda ağrı
Araştırmalar	Seyrek	Ortalama hemoglobin ve hamatokrit değerlerde ufak 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:08003140008; Faks:03122183599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:
Maksimum EXCALİBA PLUS dozu günde 1 kez 40 mg/10 mg/25 mg'dır. EXCALİBA PLUS'ın insanlardaki doz aşımıyla ilgili bilgi yoktur. EXCALİBA PLUS'ın doz aşımının en olası etkisi hipotansiyondur.

Olmesartan medoksomilin doz aşımının en olası etkileri hipotansiyon ve taşikardidir. Eğer parasempatik (vagal) uyarı gelişmişse bradikardi ile karşılaşılabilir.
Amlodipinin doz aşımının 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.
Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak nadiren bildirilmiştir, gecikmeli olarak kendini gösterir (yutmadan 24-48 saat sonra) ve solunum

desteği gerektirir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil) hızlandırıcı faktörler olabilir.
Hidroklorotiyazidle doz aşımı, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidratasyonla bağlantılıdır. En sık doz aşımı belirtileri bulantı ve uyuklamadır. Hipokalemi kas spazmına sebep olabilir ve/veya dijital glikozidlerinin veya belirli anti-aritmik ilaçların aynı zamanda kullanımına bağlı kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir

Tedavi:
EXCALİBA PLUS doz aşımı durumunda, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Tedavi ilaç alımından itibaren geçen süre ve görülen yan etkilerle bağlantılıdır.

Eğer ilaç yakın zamanda alınmışsa gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülerde amlodipinin yutulmasından hemen sonra veya 2 saate kadar aktif kömürün uygulanmasının amlodipin emilimini büyük oranda azalttığı gösterilmiştir.

EXCALİBA PLUS'ın doz aşımına 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.

Serum elektrolitleri ve kreatinin sık sık izlenmelidir. Hipotansiyon gelişirse, hızlı bir şekilde verilen tuz ve hacim replasmanıyla hasta sırtüstü pozisyonunda tutulmalıdır.

Amlodipin proteinlere yüksek düzeyde bağlandığından diyalizden fayda sağlama ihtimali düşüktür. Olmesartan veya hidroklorotiyazidin dializ edilebilirliği bilinmemektedir.

Olmesartan ve hidroklorotiyazidin hemodiyalizle hangi derecede giderildiği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyavasküler Sistem, Renin Anjiyotensin Sistemi üzerine etki eden ajanlar, Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), Kombinasyonlar, Anjiyotensin II reseptör blokerları (ARB'ler), diğer kombinasyonlar.ATC kodu: C09DX03

Etki mekanizması

EXCALİBA PLUS anjiyotensin II reseptör antagonisti olan, olmesartan medoksomil, kalsiyum kanal blokörü olan, amlodipin besilat ve tiyazid diüretik olan, hidroklorotiyazid kombinasyonudur. Bu bileşenlerin kombinasyonu kan basıncını her bir bileşenin tek başına sahip olduğundan daha fazla düzeyde düşürerek ek bir antihipertansif etki sağlar.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Olmesartan medoksomil oral olarak etkin, seçici bir anjiyotensin II reseptörü (tip AT_1) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Anjiyotensin II'nin etkileri, vazokonstriksiyon, aldosteron sentezi ve salımının uyarılması, kardiyak stimulasyon ve sodyumun renalreabsorpsiyonunu içermektedir. Olmesartan, vasküler düz kas ve böbrek üstü bezi dahil dokulardaki AT_1 reseptörlerine anjiyotensin II'nin bağlanmasını bloke ederek aldosteron salgılayıcı ve vazokonstriktör etkisini bloke etmektedir. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II'nin sentez yolu veya kaynağından bağımsızdır. Olmesartan tarafından Anjiyotensin II (AT_1) reseptörlerinin selektif antagonizması plazma renin düzeylerinde ve Anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışla ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar düşüşle sonuçlanır.

Hipertansiyonda olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağımlı, uzun etkili azalma sağlamaktadır. İlk doz hipotansiyonu, uzun süreli tedavi sırasında taşifilaksi veya tedavinin aniden kesilmesinden sonra rebound hipertansiyonuna yönelik kanıt yoktur.

Olmesartan medoksomilin günde bir kez kullanılmasıyla 24 saatlik doz aralığında etkili ve kan basıncı azalması sağlanır. Günde bir kez kullanım günde iki kez aynı toplam günlük kullanım ile kan basıncında benzer azalma sağlar.

Sürekli kullanım ile kan basıncındaki düşüşün önemli bir bölümü 2 haftalık tedaviden sonra görülse de kan basıncında maksimum azalma tedavinin başlamasından 8 hafta sonra elde edilir.

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbüminüri Önleme (ROADMAP) çalışmasında 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 sırasında hastalar, ADE-inhibitörleri veya Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) hariç diğer antihipertansif ilaçlara ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Birincil sonlanım noktası için çalışma mikroalbüminüri başlangıcına kadar geçen sürede olmesartan lehine anlamlı bir risk azalması göstermiştir. Kan basıncı farklarının ayarlanmasından sonra bu risk azalması istatistiksel 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 sonlanım noktasında 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 olaylar nedeniyle sayısal olarak artmıştır (26 hasta (%1,2) - 15 hasta (%0,7).

Diyabetik Nefropatide Son Evre Böbrek Hastalığının İnsidansını Düşüren Olmesartan Çalışması (ORIENT) aşikar nefropatisi olan 577 randomize Japon ve Çin tip 2 diyabet

hastasında olmesartanın böbrek ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. Ortalama 3,1 yıllık takip sırasında hastalar, ADE-inhibitörleri dahil diğer antihipertansif ilaçlara ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Olmesartan grubunda 116 hastada (%41,1) ve plasebo grubunda 129 hastada (%45,4) birincil birleşik sonlanım noktası (Serum kreatinini düzeylerinin 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 sonlanım noktası olmesartan ile tedavi edilen 40 hastada (%14,2) ve plasebo ile tedavi edilen 53 hastada (%18,7) meydana gelmiştir. Birleşik kardiyovasküler sonlanım noktası, olmesartan alan 10 hastaya (%3,5) karşı plasebo alan 3 hastada (%1,1) 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.

EXCALİBA PLUS'ın amlodipin bileşeni, kalp ve düz kasa potansiyel bağımlı L-tipi kanallar aracılığıyla kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye akışını engelleyen bir kalsiyum kanalı blokörüdür. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridine hem de dihidropiridin olmayan bağlanma alanlarına bağlandığını göstermektedir. Amlodipin, vasküler düz kas hücrelerine, kardiyak kas hücrelerine kıyasla daha fazla etki göstererek nispeten damar seçicidir. Amlodipinin antihipertansif etkisi, arteryel düz kas üzerinde, periferal direncin dolayısıyla kan basıncının azalmasına yol açan doğrudan bir gevşetici etkiden ileri gelmektedir. Hipertansif hastalarda amlodipin, arteriyel kan basıncında doza bağımlı, uzun süreli azalma sağlamaktadır. Uzun süreli tedavi sırasında ilk doz hipotansiyonu ve taşifilaksi veya tedavinin ani kesilmesi sonrası rebound hipertansiyon kanıtı yoktur.

Hipertansiyon hastalarına terapötik dozların uygulanmasından sonra, amlodipin sırtüstü yatma, oturama ve ayakta durma pozisyonlarında kan basıncında etkili bir azalma sağlamaktadır. Amlodipinin kronik kullanımı kalp hızında veya plazma katekolamin düzeylerinde önemli değişikliklerle ilişkili değildir.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hipertansif hastalarda, amlodipinin terapötik dozları renal vasküler direnci azaltırve filtrasyon fraksiyonunda değişime veya proteinüriye neden olmadan glomerül filtrasyon hızını ve etkili renal akımını arttırır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılmış hemodinamik çalışmalarda ve NYHA sınıf II-IV kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz testine dayanan klinik çalışmalarda amlodipinin, egzersiz toleransıyla, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve klinik bulgu ve semptomlarla ölçüldüğü gibi herhangi bir klinik gerilemeye neden olmadığı 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 olan hastalarda mortalite ve morbidite riskinde bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir.

Altta yatan iskemik hastalıkla ilgili bir klinik semptomu veya objektif bulgusu olmayan ve sabit dozlarda ADE-inhibitörleri, dijitaller ve diüretikler kullanan NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan, uzun dönemli plasebo kontrollü izlem çalışmasında (PRAISE-2), sabit dozlarda ADE-inhibitörleri, dijitaller ve diüretiklerin amlodipinin toplam kardiyovasküler mortalite üstünde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Aynı popülasyonda amlodipin, plaseboya göre kalp yetmezliğinin kötüleşmesi insidansında anlamlı fark sergilemese de, artan pulmoner ödem raporuyla ilişkilendirilmiştir.

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).

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiğidir. Tiyazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tamamen bilinmemektedir. Tiyazidler, doğrudan sodyum ve klorürün atılım miktarlarını yaklaşık olarak eşit miktarlarda arttırarak renal tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidlerin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin etkinliğini ve aldosteron salgılamasını artırır ve daha sonra meydana gelen idrar potasyum ve bikarbonat kaybını arttırır ve serum potasyumunui düşürür. Renin-aldosteron bağı, anjiyotensin II aracılığıyla kurulmaktadır; bu yüzden bir anjiyotensin II reseptör antagonistinin birlikte uygulanması, tiyazid diüretikleriyle ilişkili potasyum kaybını tersine çevirme eğilimindedir. Hidroklorotiyazidle, diürez başlangıcı yaklaşık 2 saat sonra meydana gelir ve doruk etkisi dozdan yaklaşık 4 saat sonra meydana gelirken etki yaklaşık 6-12 saat sürer.

Epidemiyolojik çalışmalar hidroklorotiyazid monoterapisi ile tedavinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azalttığını göstermiştir.

Klinik Çalışmaların Sonuçları

2.492 hastayla (%67 beyaz ırk) yapılan 12 haftalık, çift körlü, randomize, paralel gruplu çalışmada EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/25 mg ile tedavi diyastolik ve sistolik kan basıncında ilgili ikili kombinasyonlar, olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 10 mg, olmesartan medoksomil 40 mg artı hidroklorotiyazid 25 mg ve amlodipin 10 mg artı hidroklorotiyazid 25 mg ile tedaviden anlamlı olarak daha fazla azalmaya neden olur.

EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/25 mg'nin analog ikili kombinasyonlarla karşılaştırıldığında ek kan basıncı düşürme etkisi otururken diyastolik kan basıncı için -3,8 ve -6,7 mmHg arasında ve otururken sistolik kan basıncı için -7,1 ve -9,6 mmHg arasındadır ve ilk 2 hafta içinde meydana gelmiştir.

Hastaların kan basıncı hedefine ulaşma oranları (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için< 130/80 mmHg) 12. haftada EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/25 mg için %64,3 iken karşılaştırılan ikili kombinasyon tedavi grupları için %34,9 ile

%46,6 arasında değişmektedir.

2.690 hastayla (%99,9 beyaz ırk) yapılan ikinci bir, çift kör, randomize, paralel gruplu çalışmada EXCALİBA PLUS (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 sonrası, diyastolik ve sistolik kan basıncında ilgili ikili kombinasyonlar, olmesartan medoksomil 20 mg artı amlodipin 5 mg, olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 5 mg ve olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 10 mg ile tedavilerden anlamlı olarak daha fazla azalmaya neden olur.

EXCALİBA PLUS'ın analog ikili kombinasyonlarla karşılaştırıldığında ek kan basıncı düşürme etkisi otururken diyastolik kan basıncı için -1,3 ve -1,9 mmHg arasında ve otururken sistolik kan basıncı için -2,7 ve -4,9 mmHg arasındadır.

Hastaların kan basıncı hedefine ulaşma oranları (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için< 130/80 mmHg) 10. haftada EXCALİBA PLUS için %52,4 ile %58,8 ile karşılaştırıldığında ikili kombinasyon tedavi grupları için %42,7 ile %49,6 arasında değişmektedir.

Randomize, çift kör, ekleme çalışmasında, olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 10 mg ile 8 haftalık tedaviden sonra yeterli derecede kontrol edilmeyen 808 hastada (%99,9 beyaz ırk), olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 10 mg ikili kombinasyonla karşılaştırıldığında EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/12,5 mg tedavisi oturarak kan basıncında sayısal olarak ek -1,8/-1,0 mmHg düşüşle ve EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/25 mg tedavisi oturarak kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı ek -3,6/-2,8 mmHg düşüşle sonuçlanmıştır. EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/25 mg üçlü kombinasyon tedavisi olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 10 mg ikili kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında gönüllülerin istatistiksel olarak daha yüksek bir yüzdesinin hedef kan basıncına erişmesiyle sonuçlanmaktadır (%41,3 - %24,2); ikili kombinasyon tedavisi ile yeterli derecede kontrol edilemeyen gönüllülerde olmesartan medoksomil 40 mg artı amlodipin 10 mg ikili kombinasyon tedavisiyle karşılaştırıldığında EXCALİBA PLUS 40 mg/10 mg/12,5 mg üçlü kombinasyonla tedavi gönüllülerin istatistiksel olarak daha yüksek bir yüzdesinin hedef kan basıncına erişmesiyle sonuçlanmaktadır (%29,5 - %24,2).

EXCALİBA PLUS'ın antihipertansif etkisi yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak benzerdir ve diyabetli ve diyabetli olmayan hastalarda da benzerdir.

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 blokörüyle 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 blokörleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörü 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, hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazid kullanımı (≥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 (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiyazidin eş zamanlı kullanımının sağlıklı gönüllülerde her iki bileşenin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak ilişkili etkisi yoktur.

EXCALİBA PLUS'ın normal sağlıklı yetişkinlerde oral uygulamasından sonra olmesartan, amlodipin ve hidroklorotiyazidin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 1,5 - 3 saat, 6 - 8 saat ve 1,5 - 2 saatte erişilir. EXCALİBA PLUS'dan olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiyazidin emilim miktarı ve oranı aynı dozajlarda olmesartan medoksomil ve amlodipinin ikili sabit kombinasyonu ile hidroklorotiyazid tek bileşenli tableti birlikte uygulandığı zamanki veya olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazidin ikili sabit kombinasyonu ile amlodipin tek bileşenli tableti birlikte uygulandığı zamanki oran ve miktarla aynıdır. Yiyecekler EXCALİBA PLUS biyoyararlanımını etkilemez.

Olmesartan medoksomil:

Emilim*:*
Olmersartan medoksomil bir ön ilaçtır. Gastrointestinal kanaldan emilimi sırasında barsak mukozasındaki ve portal kandaki esterazlar ile farmakolojik olarak hızlı bir şekilde

olmesartan aktif metabolitine dönüştürülür. Plazma veya fizyolojik atıklarda bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış yan zincir medoksomil kısmı tespit edilmemiştir. Olmesartanın bir tablet formülasyonundan ortalama mutlak biyoyararlanımı %25,6'dır.

Olmesartan medoksomilin oral doz alımından sonra 2 saat içinde olmesartan ortalama doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) elde edilir ve olmesartan plazma konsantrasyonları, yaklaşık 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal şekilde artar.

Yiyeceklerin olmesartanın biyoyararlanımı üstünde minimum etkisi vardır ve dolayısıyla olmesartan medoksomil yiyeceklerle veya yiyecekler olmaksızın alınabilir.

Olmesartanın farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak ilgili cinsiyete özgü herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Dağılım:
Olmesartan plazma proteinlerine yüksek oranda (%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 etkileşim olmaması ile doğrulandığı gibi). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilir. İntravenöz uygulama sonrasında ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

Biyotransformasyon*:*
Olmesartanın toplam plazma klirensi genellikle 1,3 l/sa'dır (CV %19) ve hepatik kan akımıyla (ca 90 l/sa) karşılaştırıldığında görece yavaştır. Tek bir oral ^{14}C-işaretli olmesartan medoksomil dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılmıştır (büyük çoğunluğu doz uygulamasından sonra 24 saat içinde) ve radyoaktivitenin geri kalanı dışkıyla atılmıştır. %25,6 sistemik biyoyararlanımına dayanarak absorbe edilen olmesartanın hem böbrekten (yaklaşık %40) hem de hepatobiliyer (yaklaşık %60) atılım ile temizlendiği sonucuna varılmıştır. Tüm geri kazanılan radyoaktivite olmesartan olarak saptanmamıştır. Başka anlamlı metabolit saptanmamıştır. Olmesartanın enterohepatik geri dönüşümü minimaldir. Olmesartanın büyük bir oranı safra yoluyla atıldığından, safra tıkanıklığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Eliminasyon:
Olmesartanın terminal eliminasyon yarılanma ömrü, çoklu dozlamadan sonra 10 ile 15 saat arasında değişmiştir. 2-5 gün dozlamanın ardından kararlı duruma ulaşılmıştır ve 14 gün tekrarlayan dozlamadan sonra başka birikme gözlenmemiştir. Böbrek klirensi yaklaşık 0,5 – 0,7 l/sa'dır ve dozdan bağımsızdır.

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

İlaç etkileşimleri:
Safra asidi ayırıcı maddesi bağlayıcı kolesevelam:
40 mg olmesartan medoksomil ve 3.750 mg kolesevalam hidroklorürün sağlıklı gönüllülerde eş zamanlı uygulanması olmesartanın C_{maks} değerinde %28 azalma ve EAA'da %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 yarılanma ömrü, eş zamanlı olarak veya kolesevelam hidroklorürden 4 önce uygulanmasına bakılmaksızın %50 – 52 azaltılmıştır (bkz.

Bölüm 4.5).

Amlodipin:

Emilim:
Amlodipin, oral terapötik doz uygulamasının ardından, doruk kan seviyeleri dozdan 6-12 saat sonra görülmek üzere iyi emilir. Mutlak biyoyararlanım %64 ile %80 arasında hesaplanmıştır. Amlodipinin emilimi eş zamanlı gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:
Doruk plazma seviyelerine doz sonrası 6 ile 12 saatte erişilir. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 21 l/kg'dır. *İn vitro* çalışmalar, dolaşımdaki amlodipininin yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon:
Terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 35-50 saat olup, günde bir defa dozlamayla tutarlıdır. Amlodipin büyük ölçüde karaciğer tarafından inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

Eliminasyon:
Amlodipin karaciğer tarafından kapsamlı bir şekilde inaktif metabolitlerine metabolize edilir, ana bileşiğin %10'u ve metabolitlerin %60'ı idrarla atılır.

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

Hidroklorotiyazid:

Emilim:
Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazidin kombinasyon içinde oral uygulamasının ardından hidroklorotiyazidin doruk konsantrasyonuna kadar geçen ortalama süre dozlamadan sonra 1,5 ile 2 saattir.

Dağılım:
Hidroklorotiyazid plazmada %68 proteine bağlıdır ve görünür dağılım hacmi 0,83 – 1,14 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:
Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve idrarla neredeyse tamamen değişmeden etkin madde olarak atılır.

Eliminasyon:
Oral dozun yaklaşık %60'ı, 48 saatte değişmemiş etkin madde olarak atılmaktadır. Böbrek klirensi yaklaşık 250 – 300 ml/dk'dır. Hidroklorotiyazidin terminal eliminasyon yarılanma ömrü 10 – 15 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Veri yoktur.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik özellikler

Pediyatrik popülasyon:
Avrupa İlaç Ajansı EXCALİBA PLUS'ın kullanıldığı çalışmalarda esansiyel hipertansiyonda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarına ait sonuçları sunma zorunluluğunu kaldırmıştır.

Yaşlılar (65 yaş veya üstü):
Hipertansif hastalarda, kararlı durumda olmesartan EAA daha genç yaş grubunda hastalarla karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda (65 – 75 yaş) yaklaşık %35 ve çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık %44 artmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Bu, en azından kısmen bu grup hastalarda azalan böbrek fonksiyonu ile ilgili olabilir. Yaşlı hastalar için önerilen doz rejimi aynı olsa da doz artırılırken dikkat gösterilmelidir.

Amlodipin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi yaşlı hastalarda ve genç hastalarda benzerdir. Amlodipin klirensi, EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artışlara yol açacak şekilde azalma eğilimindedir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarılanma ömründe artış bu çalışmada hasta yaş grubu için beklendiği gibidir (bkz. Bölüm 4.4).

Sınırlı veriler, hidroklorotiyazid sistemik klirensinin hem sağlıklı hem de genç sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılan hipertensif yaşlı hastalarda azaldığını ortaya koymuştur.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sırasıyla hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kararlı durumdaki olmesartan EAA %62, %82 ve %179 oranında artmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Olmesartan medoksomilin farmakokinetik özellikleri hemodiyaliz uygulanan hastalarda incelenmemiştir.

Amlodipin, büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize olmaktadır. %10'u idrarla değişmeden atılır. Amlodipinin plazma konsantrasyonundaki değişiklikler böbrek yetmezliği derecesi ile ilişkili değildir. Bu hastalarda, amlodipin normal dozda uygulanabilir. Amlodipin diyaliz ile atılamamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazid yarılanma ömrü uzamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Tek oral uygulamanın ardından, olmesartan EAA değerleri, sırasıyla hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ilgili eşleşen sağlıklı kontrol grubundakilerden %6 ve %65 daha yüksektir. İnceleme grubundaki sağlıklı kişilerde, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 2 saatlik doz uygulama sonrası bağlanmamış fraksiyon sırasıyla %0,26, %0,34 ve %0,41'dir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, tekrarlayan dozun ardından, olmesartan ortalama EAA'nı eşleşen sağlıklı kontrollerde yine yaklaşık %65 daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği olan ve inceleme grubundaki sağlıklı kişilerde olmesartan ortalama C_{maks} değerleri benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin kullanımı ile ilgili çok sınırlı klinik veri vardır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klirensi azalmakta ve yarılanma ömrü uzamaktadır ve bu da EAA'da yaklaşık %40-%60 artışa yol açmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği, hidroklorotiyazid farmakokinetik özelliklerini belirgin ölçüde etkilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Olmesartan medoksomil/ Amlodipin /Hidroklorotiyazid kombinasyonu

Sıçanlarda tekrarlanan doz toksisitesi çalışması, olmesartan medoksomil, amlodipin ve hidroklorotiyazidin kombine uygulanmasının ayrı ayrı ajanların daha önce bildirilmiş ve mevcut toksisitelerini artırmadığını veya yeni herhangi bir toksisiteye neden olmadığını ve toksikolojik olarak sinerjik bir etki ile sonuçlanmadığını göstermiştir.

EXCALİBA PLUS için ek bir mutajenite, karsinojenite ve üreme toksisitesi çalışması yapılmamıştır.

Olmesartan medoksomil

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmasında olmesartan medoksomil diğer AT_1 reseptör antagonistleri ve ADE-inhibitörleri ile benzer etkiler göstermiştir: kan üresinde (BUN) ve kreatininde yükselme; kalp ağırlığında düşüş; kırmızı hücre parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin, hematokrit) düşüş; böbrek hasarında histolojik gösterge (böbrek epitelinin rejeneratif lezyonu, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin dilatasyonu). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu advers etkiler diğer AT_1 reseptör antagonisti ve ADE-inhibitörleri ile yapılan ön klinik çalışmalarında da meydana gelmiştir ve sodyum klorürün eş zamanlı uygulanmasıyla azaltılabilir.

Diğer AT_1 reseptör antantagonistleri gibi olmesartan medoksomilin de, *in vivo* değil fakat *in vitro* hücre kültürlerinde kromozom kırılma insidansını artırdığı bulunmuştur. Kapsamlı genotoksisite testi programının genel verileri, klinik kullanım koşulları altında olmesartanın genotoksik etki göstermesinin uzak ihtimal olduğunu ortaya koymaktadır. Olmesartan medoksomil sıçanlarda veya transgenik farelerde karsinojenik değildir

Sıçanlardaki üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil doğurganlığı etkilememiştir ve hiçbir teratojenik etkinlik kanıtına rastlanmamıştır. Diğer anjiotensin II antagonistleri ile benzer şekilde yavrunun sağkalım oranı azalmış ve böbreğin pelvik dilatasyonu geç hamilelik döneminde ve emzirmede maruz kalmalarından daha sonra görülmüştür. Tavşanlarda fetotoksik etki endikasyonuna rastlanmamıştır.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi
Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmaları, mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 kat üzerinde olan dozlarda doğum tarihinde gecikme, 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*) verilen sıçanlarda (erkeklerde çiftleşmeden 64 gün önce ve dişilerde çiftleşmeden 14 gün önce) doğurganlık 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, mutagenez
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

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid ile yapılan çalışmalar bazı deneysel modellerde genotoksik veya karsinojenik etkilerde belirsiz veriler sunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Prejelatinize mısır nişastası
Silislenmiş mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Film kaplama

Polivinil alkol
Makrogol 3350
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Sarı Demir (III) oksit (E 172)
Kırmızı Demir (III) oksit (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 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 ve 84 film 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 yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sarıyer/İSTANBUL
Tel.: 0 212 467 11 11
Faks.: 0 212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

2026/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.01.2026
Ruhsat yenileme tarihi: 27.01.2026

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

23.01.2026