

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARPEDON 20/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil 20.000 mg

Amlodipin besilat 13.869 mg

(10 mg Amlodipin'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 16.800 mg

Sodyum stearil fumarat 4.200 mg

Sodyum bikarbonat 0.0084 mg

Polivinil alkol 2.450 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli yuvarlak film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi; olmesartan ya da amlodipin monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda endikedir (bkz. bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

ARPEDON 20 mg/10 mg, ARPEDON 20 mg/5 mg ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda uygulanabilir.

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

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

ARPEDON, günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

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

Tabletler çiğnenmemelidir ve her gün aynı zamanda alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatin klerensi 20-60 mL/dak) olan hastalardaki maksimum olmesartan medoksomil dozu, bu hasta grubunda daha yüksek dozların sınırlı deneyiminden dolayı, günde bir kez 20 mg olmesartan medoksomil düzeyindedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) olan hastalarda ARPEDON kullanımı önerilmemektedir (4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum ve kreatinin seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

ARPEDON hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır (4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil başlangıç dozu önerilir ve maksimum doz günde bir kez 20 mg'ı geçmemelidir. Diüretikler ve/veya diğer antihipertansif ilaçlardan alan ve hepatik

bozukluğu bulunan hastalarda, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi tavsiye edilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil kullanımı ile ilgili deneyim yoktur (4.3'e bakınız).

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi amlodipinin de yarı ömrü, karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda uzamıştır ve doz önerileri belirlenmemiştir.

ARPEDON bundan dolayı bu hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

Amlodipinin farmakokinetik özellikleri ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Amlodipin karaciğer fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda en düşük dozda başlanmalı ve yavaşça titre edilmelidir. ARPEDON'un kullanımı, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. (4.3'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlarda olmesartan medoksomil/amlodipin kombinasyonunun etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu hasta grubu için veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: (65 yaş ve üzeri)

Yaşlı hastalar için önerilen dozun değiştirilmesine genellikle ihtiyaç duyulmaz (bkz. bölüm 5.2).

Eğer 40 mg olmesartan medoksomil günlük maksimum dozuna çıkmaya ihtiyaç duyulursa, doz artışı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve kan basıncı yakından takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerin, dihidropiridin türevlerinin ve diğer yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1).
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve biliyer obstrüksiyon (bkz. bölüm 5.2).

Amlodipin bileşeninden dolayı ARPEDON aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- şiddetli hipotansiyon.

- şok (kardiyojenik şok da dahil olmak üzere).
- sol ventrikül çıkışının tıkanıklığı (örn. ileri derecede aortu stenozu).
- akut miyokardiyal enfarktüs sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ARPEDON, amlodipin içerdiğinden simvastatin ile birlikte kullanılması halinde, simvastatinin günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir.

Hipovolemi veya sodyum azalması olan hastalar:

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimülasyonu ile bağlantılı diğer durumlar:

Vasküler tonüsü ve renal fonksiyonu ağırlıklı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenoz da dahil olmak üzere) anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi bu sistemi etkileyen diğer ilaçlar ile tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon:

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

Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:

Olmesartan medoksomil/Amlodipin renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda Olmesartan medoksomil/Amlodipin'in kullanımı önerilmez (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 12 mL/dak) Olmesartan medoksomil/Amlodipin kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Hepatik yetmezlik:

Amlodipin ve Olmesartan medoksomile maruziyet, hepatik yetmezliği olan hastalarda artmıştır (bkz. bölüm 5.2). Hafif ile orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda Olmesartan medoksomil/Amlodipin 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 aralığının en düşüğünden başlanmalı ve hem tedavinin başlangıcında hem de doz yükseltilmesi sırasında dikkatli olunmalıdır. ARPEDON'un kullanımı ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda 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.

Lityum:

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, Olmesartan medoksomil/Amlodipin ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Aort kapağı veya mitral kapak stenozu; obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

ARPEDON'un amlodipin bileşeninden dolayı, tüm diğer vazodilatörler ile olduğu gibi, aort kapağı veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati bulunan hastalarda özellikle dikkatli kullanım gereklidir.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm bulunan hastalar genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu aracılığıyla etki eden antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyecektir. Bu nedenle Olmesartan medoksomil/Amlodipin'in bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

Kalp yetmezliği:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak duyarlı bireylerde renal fonksiyonda değişiklikler beklenebilir. Renal fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine bağlı olabilen ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin-reseptör antagonistleri ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ve/veya ölüm ile ilişkilendirilir.

ARPEDON'un içeriğindeki amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri, gelecekteki kardiyovasküler olay ve mortalite riskini artırabildiğinden kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İskemik olmayan etiyolojiye bağlı NHYA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipinin bir uzun-dönem, plasebo kontrollü çalışmasında (PRAISE-2) plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansında anlamlı fark olmamasına rağmen, amlodipin ile pulmoner ödem plaseboya göre daha fazla rapor edilmiştir. (bkz. bölüm 5.1).

Etnik farklılıklar:

Tüm diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, Olmesartan medoksomil/Amlodipin'in kan basıncı düşürücü etkisi siyah ırktan hastalarda siyah

olmayan hastalara kıyasla, muhtemelen siyah hipertansif popülasyonda düşük-renin durumunun daha yüksek prevalansından ötürü olmak üzere daha düşük olabilir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda doz artırımları dikkatle yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Gebelik:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer:

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

Her bir tablet, 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (0,8353 mg sodyum) ihtiva etmektedir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Ayrıca, ARPEDON yardımcı madde olarak polivinil alkol içerir. Ancak bu dozda polivinil alkole bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Olmesartan medoksomil/Amlodipin kombinasyonu ile ilgili bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Olmesartan medoksomil/Amlodipin'in kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçların (örn. alfa blokörler, diüretikler) eş zamanlı kullanımı ile artabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler

Aliskiren ile kullanım

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Potasyum düzeylerini etkileyen ilaçlar:

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

Eğer potasyum seviyelerini etkileyen ilaçlar Olmesartan medoksomil/Amlodipin ile birlikte reçetelenecekse potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Lityum:

Lityumun ADE inhibitörleri ile ve nadiren olmak üzere anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda serum lityum konsantrasyonlarında geriye döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle Olmesartan medoksomil/Amlodipin ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Olmesartan medoksomil/Amlodipin ve lityumun eş zamanlı kullanımı gerekliyse serum lityum seviyelerinin dikkatli olarak izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİİ içeren non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri NSAİİ'ler ile eş zamanlı olarak uygulandığında antihipertansif etkide azalma gerçekleşebilir. Ayrıca anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı renal fonksiyonun kötüleşme riskini arttırabilir ve serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir. Bu nedenle böyle bir eş zamanlı tedavinin başlangıcında renal fonksiyonun izlenmesi ve bunun yanında hastanın yeterli hidrasyonu önerilir.

Ek bilgi

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

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

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

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

Amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:

Amlodipinin, orta veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı, amlodipin maruziyetinde belirgin artışa neden olabilir. Bu farmakokinetik değişimlerin klinik yansımaları yaşlılarda daha belirgindir. Bu nedenle klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri:

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

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte uygulanması bazı hastalarda biyoyararlanımının artması sonucunda kan basıncı düşürücü etkileri artırabileceğinden önerilmemektedir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulanmasından sonra hiperkalemi ile ilişkili olarak letal ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riskinden dolayı, malign hipertermiye duyarlı ve malign hipertermi tedavisi gören hastalarda amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmaktadır.

Amlodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

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

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipinin atorvastatin, digoksin, etanol (alkol), varfarin veya siklosporinin farmakokinetikleri üzerinde bir etki göstermediği görülmüştür.

Simvastatin: 10 mg amlodipin ile 80 mg simvastatinin çoklu dozlarının birlikte uygulanması, tek başına simvastatin ile karşılaştırıldığında simvastatine maruziyette % 77 artışla sonuçlanmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatinin günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerinde bir etkisi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: ilk trimester C, ikinci ve üçüncü trimester D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe hastalarda Olmesartan medoksomil/Amlodipin kombinasyonunun kullanımı hakkında veri yoktur. Hayvan üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Olmesartan medoksomil (ARPEDON'un etkin maddesi)

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 (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

Amlodipin (ARPEDON'un etkin maddesi)

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

Sonuç olarak Olmesartan medoksomil/Amlodipin gebeliğin ilk trimesteri süresince önerilmez ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri süresince kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi (bkz. bölüm 4.3)

Olmesartan emziren sıçanların sütüne geçer. Ancak olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Amlodipinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Dihidropiridin tipi benzer kalsiyum kanal blokörleri süte geçer. Emzirme sırasında olmesartan ve amlodipin kullanımı üzerine bir veri olmadığından, bu dönemde Olmesartan medoksomil/Amlodipin 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.

Üreme yeteneği /Fertilite

Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi olan bazı hastalarda spermatozoonların başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişimler bildirilmiştir. Amlodipinin fertilite üzerine potansiyel etkisi ile ilgili klinik veriler yeterli değildir. Sıçan üzerinde yürütülen bir çalışmada, erkek fertilesi üzerine advers etkiler bulunmuştur (Bölüm 5.3'e bakınız).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Olmesartan medoksomil/Amlodipin araç veya makine kullanımı becerisi üzerine hafif veya orta düzeyde etki gösterebilir. Antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı veya bitkinlik ortaya çıkabilir. Özellikle tedavinin başlangıcında dikkatli olunması önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Olmesartan medoksomil/Amlodipin kombinasyonunun tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar periferik ödem (%11.3), baş ağrısı (%5.3) ve baş dönmesidir (%4.5).

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

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Organ Sistem Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		Olmesartan/Amlodipin kombinasyonu	Olmesartan	Amlodipin
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökositopeni			Çok seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar / İlaça aşırı duyarlılık	Seyrek		Çok seyrek
	Anafilaktik reaksiyon		Yaygın olmayan	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperglisemi			Çok seyrek
	Hiperkalemi	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Hipertrigliseridemi		Yaygın	
	Hiperürisemi		Yaygın	
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon			Seyrek
	Depresyon			Yaygın olmayan
	Uykusuzluk			Yaygın olmayan

	Huzursuzluk			Yaygın olmayan
	Libidoda düşme	Yaygın olmayan		
	Ruh hali değişiklikleri (anksiyete de dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Disguzi			Yaygın olmayan
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Hipertoni			Çok seyrek
	Hipoestezi	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Letarji	Yaygın olmayan		
	Parestezi	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Periferik nöropati			Çok seyrek
	Postural baş dönmesi	Yaygın olmayan		
	Uyku bozuklukları			Yaygın olmayan
	Uyku hali			Yaygın
	Senkop	Seyrek		Yaygın olmayan
	Tremor			Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları (diplopi de dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Kulak çınlaması			Yaygın olmayan
	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Kardiyak hastalıklar	Anjina pectoris		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan (anjina pectoris alevlenmeleri de dahil olmak üzere)
	Aritmi (bradikardi,			Çok seyrek

	vertriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere)			
	Miyokardiyal enfarktüs			Çok seyrek
	Palpitasyonlar	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Taşikardi	Yaygın olmayan		
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan		
	Ateş basması	Seyrek		Yaygın
	Vaskülit			Çok seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronşit		Yaygın	
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok seyrek
	Dispne	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Farenjit		Yaygın	
	Rinit		Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı		Yaygın	Yaygın
	Barsak alışkanlıklarında değişiklik (diyare ve konstipasyon dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
	Konstipasyon	Yaygın olmayan		
	Diyare	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Dispepsi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Gastrit			Çok seyrek
	Gastroenterit		Yaygın	
	Jinjival hiperplazi			Çok seyrek
	Bulantı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Pankreatit			Çok seyrek

	Üst karın ağrısı	Yaygın olmayan		
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Hepato-biliyer hastalıklar	Karaciğer enzimlerinde artma		Yaygın	Çok seyrek (genellikle kolestazla uyumlu)
	Hepatit			Çok seyrek
	Sarılık			Çok seyrek
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Alopesi			Yaygın olmayan
	Anjiyonörotik ödem		Seyrek	Çok seyrek
	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan	
	Eritema multiforme			Çok seyrek
	Eksantem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Eksfoliyatif dermatit			Çok seyrek
	Hiperhidroz			Yaygın olmayan
	Fotosensitivite			Çok seyrek
	Kaşıntı		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan
	Quincke ödemi			Çok seyrek
	Deri döküntüleri	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Deride renk değişimi			Yaygın olmayan
	Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek
	Ürtiker	Seyrek	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Ayak bileklerinde şişme			Yaygın
	Artralji			Yaygın olmayan
	Artrit		Yaygın	
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan

	Kas spazmı	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
	Miyalji		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ekstremitelerde ağrı	Yaygın olmayan		
	İskelet ağrısı		Yaygın	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği		Seyrek	
	Hematüri		Yaygın	
	İdrar yapma sıklığında artış			Yaygın olmayan
	İşeme bozuklukları			Yaygın olmayan
	Noktüri			Yaygın olmayan
	Pollaküri	Yaygın olmayan		
	Böbrek yetmezliği		Seyrek	
	İdrar yolu enfeksiyonu		Yaygın	
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Eretil disfonksiyon / impotans	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Jinekomasti			Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Göğüs ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan
	Yüzde ödem	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Bitkinlik	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Grip benzeri semptomlar		Yaygın	
	Letarji		Seyrek	
	Kırgınlık		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ödem	Yaygın		Yaygın
	Ağrı		Yaygın	Yaygın olmayan
	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın	
	Gode bırakan ödem	Yaygın		

Arařtırmalar	Kan kreatinin seviyesinde artma	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Kan kreatin fosfokinaz seviyesinde artma		Yaygın	
	Kan potasyum seviyesinde azalma	Yaygın olmayan		
	Kan üre seviyesinde artma		Yaygın	
	Kan ürik asit seviyesinde artma	Yaygın olmayan		
	Gama glutamil transferaz seviyesinde artma	Yaygın olmayan		
	Vücut ağırlığında azalma			Yaygın olmayan
	Vücut ağırlığında artma			Yaygın olmayan

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alımıyla zamansal olarak ilişkili tekli rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Amlodipin ile tedavi edilen hastalarda tekli ekstrapiramidal sendrom vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Olmesartan medoksomil/Amlodipin kombinasyonunun aşırı dozda kullanımıyla ilgili deneyim yoktur. Olmesartan medoksomil aşırı dozunun en olası etkileri hipotansiyon ve taşikardidir; eğer parasempatik (vagal) uyarı gelişmişse bradikardi ile karşılaşılabilir. 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.

Tedavi:

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

Olmesartan medoksomil/Amlodipin kombinasyonunun aşırı dozuna bağlı olarak görülen klinik olarak anlamlı hipotansiyon, kalp ve akciğer fonksiyonunun yakından izlenmesi, ekstremitelerin vücut seviyesinden yukarı kaldırılması, dolaşan sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesi de dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler sistem desteği gerektirir.

Vasküler tonüsü ve kan basıncını düzeltmek amacıyla kullanımı için kontrendikasyon olmaması şartıyla bir vazokonstriktör ilaç faydalı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokör etkilerinin geriye döndürülmesinde faydalı olabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu C09DB02.

Etki mekanizması

ARPEDON anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil ve kalsiyum kanal blokörü olan amlodipin besilat bileşiklerinin kombinasyonudur. Bu etkin maddelerin kombinasyonu, her bir bileşenin tek başına sahip olduğundan daha fazla düzeyde kan basıncı düşüşü sağlayan aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sekiz hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü, faktöriyel tasarımlı, 1940 hastanın katıldığı bir çalışmada (%71 beyaz ırk ve %29 beyaz ırktan değil), olmesartan /amlodipin kombinasyon dozlarının hepsinde uygulanan kombinasyon tedavisi diyastolik ve sistolik kan basınçlarında monoterapi bileşenlerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşüş sağlamıştır. Sistolik/diyastolik kan basıncındaki ortalama değişim doza bağlıdır: -24/-14 mmHg (20/5 mg kombinasyonu), -25/-16 mmHg (40/5 mg kombinasyonu) ve -30/-19 mmHg (40/10 mg kombinasyonu).

Olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg, oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını olmesartan/amlodipin 20 mg/5 mg'dan 2.5/1.7 mmHg daha fazla düşürmüştür. Benzer şekilde olmesartan/amlodipin 40 mg/10 mg oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg'dan 4.7/3.5 mmHg daha fazla düşürmüştür.

Hedeflenen kan basıncına (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı olmesartan/amlodipin 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg ve 40 mg/10 mg için sırasıyla %42.5, %51.0 ve %49.1 olmuştur.

Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisinin çoğunluğu genellikle tedavinin ilk 2 haftasında elde edilmiştir.

İkinci bir çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 8 hafta süreyle 20 mg olmesartan medoksomil monoterapisi ile kan basıncı yeterli olarak kontrol altına alınamamış beyaz ırktan hastalarda tedaviye amlodipin eklenmesinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Sadece 20 mg olmesartan medoksomil almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı, ilave 8 haftalık tedavi ile -10.6/ -7.8 mmHg düzeyinde azalmıştır. Sekiz hafta için 5 mg amlodipin eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında 16.2/ 10.6 mmHg düzeyinde bir azalma ile sonuçlanmıştır (p = 0.0006).

Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı 20/5 mg kombinasyonu için %44.5 iken 20 mg olmesartan medoksomil için %28.5'dir.

Ayrı bir çalışmada, 8 hafta süreyle 5 mg amlodipin monoterapisi ile kan basınçları yeterli olarak kontrol altına alınamayan beyaz ırktan hastalarda olmesartan medoksomilin çeşitli dozlarının tedaviye eklenmesi değerlendirilmiştir. Sadece 5 mg amlodipin almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı ilave bir 8 hafta sonrasında -9.9/-5.7 mmHg düzeyinde azalmıştır. 20 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında 15.3/ 9.3 mmHg düzeyinde azalma ve 40 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında -16.7/ 9.5 mmHg düzeyinde azalma ile sonuçlanmıştır (p < 0.0001). Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için < 140/90 mmHg ve diyabetik hastalar için < 130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı tek başına amlodipin almaya devam eden grup için %29.9, olmesartan/amlodipin 20/5 mg için %53.5 ve olmesartan/amlodipin 40/5mg için %50.5'dir.

Kontrol altında olmayan hipertansif hastalarda orta dozda olmesartan/amlodipin kombinasyon tedavisi ile amlodipin veya olmesartanın en yüksek doza kadar artımı ile uygulanan monoterapisinin karşılaştırıldığı randomize veriler mevcut değildir.

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

Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisi farklı yaş ve cinsiyetlerde ve diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzerdir.

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

Olmesartan medoksomil (ARPEDON'un etkin maddesi)

ARPEDON'un olmesartan medoksomil bileşeni selektif bir anjiyotensin II tip 1 (AT₁) reseptör antagonistidir. Olmesartan medoksomil hızla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana dönüştürülür. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.

Anjiyotensin II'nin etkileri vazokonstriksiyon, aldosteronun sentez ve salınımının uyarılması, kardiyak stimulasyon ve sodyumun renal reabsorbsiyonudur. Olmesartan, vasküler düz kas ve adrenal bezi içeren dokulardaki AT₁ reseptörlerine anjiyotensin II'nin bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılayıcı etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II'nin kaynağından veya sentez yolağından bağımsızdır. Olmesartan tarafından anjiyotensin II (AT₁) reseptörlerinin selektif antagonizması, plazma renin seviyeleri ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar azalma ile sonuçlanır.

Hipertansiyonda olmesartan medoksomil arteriyel kan basıncında doza-bağımlı, uzun etkili bir azalmaya neden olur. İlk doz sonrasında hipotansiyon, uzun dönem tedavi sırasında taşiflaksi veya tedavinin aniden kesilmesi sonrası rebound hipertansiyon görüldüğüne dair kanıt bulunmamaktadır.

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

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

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Amlodipin (ARPEDON'un etkin maddesi)

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

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

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulamasını takiben amlodipin sırt üstü yatma, oturma ve ayakta durma pozisyonlarında kan basıncında etkili bir azalma sağlar. Amlodipinin kronik kullanımı kalp hızı ve plazma katekolamin düzeyinde anlamlı değişiklikler ile ilişkili değildir. Normal renal fonksiyonu olan hipertansif hastalarda amlodipinin terapötik dozları, renal vasküler direnci azaltır ve filtrasyon fraksiyonu değişimine veya proteinüriye neden olmadan glomerüler filtrasyon hızını ve etkili renal plazma akımını 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 bulgu ve semptomlar ile ölçüldüğünde herhangi bir klinik gerilemeye yol açmadığı bulunmuştur.

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

Altta yatan iskemik hastalıkla ilgili bir klinik semptomu veya objektif bulgusu olmayan ve sabit dozlarda ADE inhibitörleri, dijitaller ve diüretikler kullanan NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun dönemli plasebo kontrollü izlem çalışmasına (PRAISE-2), amlodipinin total veya 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 için Lipid Düşürücü ve Antihipertansif Tedavi Çalışması (ALLHAT) isimli randomize çift-kör morbidite-mortalite çalışması daha yeni ilaç tedavilerini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir: hafif-orta hipertansiyonda tiazid diüretik klortalidon 12.5-25 mg/gün'e karşı, birinci basamak tedavi olarak amlodipin 2.5-10 mg/gün (kalsiyum kanal blokeri) veya lisinopril 10-40 mg/gün (ACE inhibitörü).

55 yaş ve üstü toplam 33,357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4.9 yıl takip edilmiştir. Hastalar en az bir ilave kardiyovasküler kalp hastalığı (KKH) risk faktörüne sahiptir bunlar arasında geçirilmiş miyokardiyal infarktüs veya inme (dahil edilmeden > 6 ay önce) veya belgelenmiş diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) (toplam % 51.5), tip 2 diyabet (%36.1), HDL-K<35 mg/dL (%11.6), ekokardiyografi veya elektrokardiyogram yoluyla tanısı konulmuş sol ventriküler hipertrofi (% 20.9), sigara tiryakiliği (% 21.9) yer almıştır. Birincil sonlanım noktası ölümcül KKH veya ölümcül olmayan miyokardiyal infarktüsün bileşimidir. Amlodipin bazlı tedavi ve klortalidon bazlı tedavi arasında birincil sonlanım noktasında anlamlı bir farklılık yoktu. RR 0.98 95% CI (0.90-1.07) p=0.65.

İkincil sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği görülme sıklığı (karma kombine kardiyovasküler sonlanım noktasının bileşeni) klortalidon grubu ile karşılaştırıldığında amlodipin grubunda belirgin derecede daha fazla olmuştur (% 7.7'ye karşı % 10.2, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] p<0.001). Bununla birlikte, tüm nedenli ölümden amlodipin bazlı tedavi ve klortalidon bazlı tedavi arasında belirgin derecede farklılık bulunmamıştır (RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun oral alımını takiben olmesartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 1.5-2 saat ve 6-8 saatte ulaşılır. Olmesartan/amlodipin kombinasyonunda iki etkin maddenin emiliminin hızı ve miktarı iki bileşiğin ayrı tabletler halinde alımını takiben emilimin hızı ve miktarlarına eşdeğerdir. Yiyecekler kombinasyondaki olmesartan ve amlodipinin biyoyararlanımını etkilemez.

Olmesartan medoksomil (ARPEDON'un etkin maddesi)

Emilim:

Olmesartan medoksomil bir önilaçtır. Gastrointestinal sistemden emilimi sırasında barsak mukozasında ve portal kandaki esterazlar aracılığıyla hızlıca aktif metaboliti olan olmesartana çevrilir. Plazma veya dışkıda bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış yan zincir medoksomil türevleri saptanmamıştır. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25.6'dır.

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

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

Olmesartanın farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak cinsiyet-ilişkili farklılıklar gözlenmemiştir.

Dağılım:

Olmesartan plazma proteinlerine yüksek derecede (%99.7) bağlanır. Ancak olmesartan ve beraberinde verilen diğer plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan etkin maddelerin arasında klinik olarak anlamlı protein bağlanma yer değişim etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ve varfarin arasında klinik olarak anlamlı etkileşimin olmaması ile doğrulandığı gibi). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması göz ardı edilebilir. İntravenöz uygulama sonrası ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

Biyotransformasyon:

Olmesartanın total plazma klerensi tipik olarak 1.3 L/s (CV, %19)'tir ve hepatik kan akımına kıyasla nispeten yavaştır (ca 90 L/s).

¹⁴C işaretli olmesartan medoksomilin tek bir oral dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin %10- %16'sı idrarla atılmıştır (büyük çoğunluk doz uygulamasının 24 saat içerisinde) ve kalan geri kazanılan radyoaktivite dışkıyla atılmıştır. %25.6'nın sistemik biyoyararlanımına dayanarak, emilen olmesartanın hem renal atılım (yaklaşık %40) hem de hepatobiliyer atılım (yaklaşık %60) ile temizlendiği hesaplanabilir. Geri kazanılan tüm radyoaktivite olmesartan olarak saptanmıştır. Başka anlamlı metabolit saptanmamıştır. Olmesartanın enterohepatik döngüsü minimaldir. Olmesartanın büyük bir oranı biliyer yol ile atıldığından dolayı biliyer tıkanıklığı olan hastalarda kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Eliminasyon:

Çoklu oral doz sonrası olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 10 ve 15 saat arasındadır. Kararlı duruma ilk birkaç dozdan sonra erişilir ve tekrarlanan doz uygulamasının 14. gününden sonra ilave birikim gözlenmez. Renal klerens yaklaşık olarak 0.5 – 0.7 L/s'dir ve dozdan bağımsızdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Amlodipin (ARPEDON'un etkin maddesi)

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulamasından sonra amlodipin yavaş olarak gastrointestinal sistemden emilir. Amlodipinin emilimi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez. Değişmemiş bileşiğin mutlak biyoyararlanımı %64-%80 olarak tahmin edilmiştir.

Dağılım:

Doruk plazma seviyelerine doz sonrası 6 ila 12 saatte erişilir. Dağılım hacmi yaklaşık 20 L/kg'dır. Amlodipinin pKa'sı 8.6'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı in vitro koşullarda yaklaşık olarak %98'dir.

Biyotransformasyon:

Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'den 50 saate 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar (18 yaş altı):

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

Hipertansif hastalarda, daha genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında, kararlı durumdaki olmesartan EAA yaşlı hastalarda (65 – 75 yaş) yaklaşık %35 ve çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık % 44 artar (bkz. bölüm 4.2). Bu durum bu hasta grubunda en azından kısmen olmak üzere renal fonksiyonda ortalama bir azalmayla ilgili olabilir.

Ancak doz arttırırken dikkat edilmesi gerekse de yaşlı hastalar için önerilen doz rejimi aynıdır.

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

Böbrek yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Tek oral uygulama sonrası olmesartan EAA değerleri, karşılık olan eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %6 ve %65 daha yüksekti. Doz uygulaması sonrası 2. saatte olmesartanın bağlı olmayan kısmı, sağlıklı deneklerde, hafif derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ve orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %0.26, %0.34 ve %0.41 oranlarındaydı. Tekrarlanmış doz uygulamasını takiben orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ortalama EAA eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden yine yaklaşık %65 oranında daha yüksekti. Olmesartan ortalama C_{max} değerleri hepatik bozukluğu olanlarda ve sağlıklı deneklerde benzerdi. Olmesartan medoksomil şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Bozulmuş hepatik fonksiyonu olan hastalarda amlodipin klerensinin azalması ve yarı ömrün uzaması EAA'de yaklaşık %40-%60'lık bir artış ile sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Olmesartan medoksomil/ amlodipin'in kombinasyon olarak sıçanlarda ağızdan üç ay boyunca verildiği tekrarlı doz çalışmasında şu değişimler gözlenmiştir: kırmızı kan hücresi sayımı ile ilgili parametrelerde azalmalar ve böbrek değişimleri, bu iki değişim için de

olmesartan medoksomil bileşeni ile tetiklenebilir; bağırsaklarda (ileum ve kalın bağırsakta yaygın mukozal kalınlaşma ve luminal dilatasyon), adrenal bezlerde değişiklikler (glomerular kortikal hücrelerde hipertrofi ve fasiküler 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 (ARPEDON'un etkin maddesi)

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: artmış kan üre (BUN) ve kreatinin düzeyi; kalp ağırlığında azalma; kırmızı hücre parametrelerinde azalma (eritrositler, hemoglobin, hematokrit); renal hasarın histolojik endikasyonları (renal epitelin rejeneratif lezyonları, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu advers etkiler ayrıca diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda da gerçekleşmiştir ve sodyum klorürün eşzamanlı olarak oral yolla uygulanması ile azaltılabilir. Her iki türde artmış plazma renin aktivitesi ve böbreğin juksta glomerüler hücrelerinin hipertrofi/hiperplazisi gözlenmiştir. ADE inhibitörleri sınıfının ve diğer AT₁ reseptör antagonistlerinin tipik bir etkisi olan bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı görünmemektedir.

Diğer AT₁ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi olmesartan medoksomilin *in vitro* olarak hücre kültürlerindeki kromozom kırılmalarının görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Olmesartan medoksomilin'in 2000 mg/kg'a kadar yükselen dozlarda ağızdan alımının *in vivo* olarak ilişkili bir etkisi gözlenmemiştir. Detaylı genotoksisite deneme programından gelen toplam veri olmesartan'ın klinik kullanımdaki durumlar altında genotoksik etkiler sağlamasının ihtimalinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

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

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

Amlodipin (ARPEDON'un etkin maddesi)

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara göre klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Sıçanlarda üreme ile ilgili hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda gecikmiş doğum, zor doğum ve bozulmuş fetal ve yavru sağkalımı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Eritritol (E968)

Krospovidon CL

Mikrokristalin selüloz

Polivinilpirolidon 30

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikon dioksit

Sodyum stearil fumarat

Etanol (%96)

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol / PEG

Metakrilik asit kopolimer

Sodyum bikarbonat

Sarı demir oksit (E172)

FD&C Mavi#2 / İndigo Carmine Aluminyum Lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 film kaplı tablet içeren Alu / Alu blister, karton kutu ambalaj

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

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14, 34460 Sarıyer - İstanbul

Tel : (212) 362 18 00

Faks : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2016/540

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

