

TRIOSAR

(FILM COATED TABLETS)

Olmesartan medoxomil, Amlodipine, Hydrochlorothiazide

COMPOSITION:

Each film-coated tablet contains 20 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (as amlodipine besilate) and 12.5 mg hydrochlorothiazide. Each film-coated tablet contains 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (as amlodipine besilate) and 12.5 mg hydrochlorothiazide. Each film-coated tablet contains 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (as amlodipine besilate) and 12.5 mg hydrochlorothiazide. Each film-coated tablet contains 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (as amlodipine besilate) and 25 mg hydrochlorothiazide. Each film-coated tablet contains 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (as amlodipine besilate) and 25 mg hydrochlorothiazide.

MECHANISM OF ACTION:

Olmesartan medoxomil is an orally active, selective angiotensin II receptor (type AT1) antagonist. Angiotensin II is the primary vasoactive hormone of the renin-angiotensin-aldosterone system and plays a significant role in the pathophysiology of hypertension. The effects of angiotensin II include vasoconstriction, stimulation of the synthesis and release of aldosterone, cardiac stimulation and renal reabsorption of sodium. Olmesartan blocks the vasoconstrictor and aldosterone-secreting effects of angiotensin II by blocking its binding to the AT1 receptor in tissues including vascular smooth muscle and the adrenal gland.

Amlodipine is a calcium channel blocker that inhibits the transmembrane influx of calcium ions through channels into the heart and smooth muscle. Experimental data indicate that amlodipine binds to both dihydropyridine and non-dihydropyridine binding sites. Amlodipine is relatively vessel-selective, with a greater effect on vascular smooth muscle cells than on cardiac muscle cells.

Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic. The mechanism of the antihypertensive effect of thiazide diuretics is not fully known. Thiazides affect the renal tubular mechanisms of electrolyte reabsorption, directly increasing excretion of sodium and chloride. The diuretic action of hydrochlorothiazide reduces plasma volume and increases aldosterone secretion, with consequent increases in urinary potassium and decreases in serum potassium.

PHARMACOKINETICS:

Olmesartan medoxomil:

Olmesartan medoxomil is a prodrug. It is rapidly converted to the pharmacologically active metabolite, Olmesartan, by esterases in the gut mucosa and in portal blood during absorption from the gastrointestinal tract. The mean absolute bioavailability of Olmesartan was 25.6%. The mean peak plasma concentration (C_{max}) of Olmesartan is reached within about 2 hours.

Food had minimal effect on the bioavailability of Olmesartan and therefore Olmesartan medoxomil may be administered with or without food. Olmesartan is highly bound to plasma protein (99.7%).

The terminal elimination half life of Olmesartan varied between 10 and 15 hours after multiple oral dosing. Renal clearance was approximately 0.5 – 0.7 L/h and was independent of dose.

Amlodipine:

Absorption and distribution:

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 21 L/Kg. About 97.5% of amlodipine binds to plasma proteins. The absorption of amlodipine is unaffected by the concomitant intake of food. The terminal plasma elimination half-life is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing.

Amlodipine is extensively metabolized by the liver to inactive metabolites with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.

Hydrochlorothiazide:

Absorption and distribution and elimination:

Following oral administration of Olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide in combination, the median time to peak concentrations of hydrochlorothiazide was 1.5 to 2 hours after dosing. Hydrochlorothiazide is 68% protein bound in the plasma and its apparent volume of distribution is 0.83 – 1.14 L/kg.

Hydrochlorothiazide is not metabolised in man and is excreted almost entirely as unchanged active substance in urine. Renal clearance is about 250 – 300 mL/min. The terminal elimination half-life of hydrochlorothiazide is 10 – 15 hours.

INDICATIONS:

Treatment of essential hypertension.

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substances, to dihydropyridine derivatives or to sulfonamide-derived substances (since hydrochlorothiazide is a sulfonamide-derived drug). Severe renal impairment.

- Refractory hypokalaemia, hypercalcaemia, hyponatraemia and symptomatic hyperuricaemia.

- Severe hepatic insufficiency, cholestasis and biliary obstructive disorders.

- 2nd and 3rd trimester of pregnancy.

The concomitant use with alicisken-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 mL/min/1.73 m²). Due to the amlodipine component (Azolem plus) is contraindicated in patients with:

- Shock (including cardiogenic shock).

- Severe hypotension.

- Obstruction of the outflow tract of the left ventricle (e.g. high grade aortic stenosis).

- Unstable heart failure after acute myocardial infarction.

Pregnancy & Lactation:

The use of the drug is contra-indicated during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy.

When pregnancy is detected, discontinue this drug as soon as possible.

Breastfeeding:

During breastfeeding, the drug is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breastfeeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant. If it is used during breastfeeding, doses should be kept as low as possible.

SIDE EFFECTS:

The most commonly reported adverse reactions during treatment are peripheral edema, headache and dizziness.

Common side effects: Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, palpitations, hypotension, diarrhea, nausea, constipation, muscle spasm, joint swelling, Ankle swelling, Arthritis, Skeletal pain, Pollakiuria, Haematuria, Back pain,asthenia, fatigue, Chest pain, Influenza-like symptoms, Pain, blood creatinine increased, Blood urea increased, Blood uric acid increased, Blood creatine phosphokinase increased, Dizziness, Headache, Somnolence, Visual disturbance (including diplopia, blurred vision), Palpitations, Flushing, Cough, Bronchitis, Dyspnoea, Pharyngitis, Rhinitis, Abdominal pain, Altered bowel habits (including diarrhoea and constipation), Meteorism, Dyspepsia, Gastric irritation, Gastroenteritis, Hyperamylasaemia, Confusional state, Glycosuria, Hypercalcaemia, Hyperglycaemia, Hypomagnesaemia, Hyponatraemia, Hypochloreaemia, Hypertriglyceridemia, Hyperuricaemia, Hypokalaemia.

WARNINGS/PRECAUTIONS:

Patients with hypovolaemia or sodium depletion:

Symptomatic hypotension may occur in patients who are volume and/or sodium depleted as a result of vigorous diuretic therapy, dietary salt restriction,

diarrhoea or vomiting especially after the first dose. Correction of this condition prior to administration of the drug or close medical supervision at the start of the treatment is recommended.

Other conditions with stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system:

In patients whose vascular tone and renal function depend predominantly on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. patients with severe congestive heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis), treatment with medicinal products that affect this system has been associated with acute hypotension, azotaemia, oliguria or, rarely, acute renal failure.

Renovascular hypertension:

There is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency when patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a single functioning kidney are treated with medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system.

Renal impairment and kidney transplantation:

When Azolem plus is used in patients with impaired renal function, periodic monitoring of serum concentrations of potassium and creatinine is recommended. Thiazide diuretic-associated azotaemia may occur in patients with impaired renal function.

If progressive renal impairment becomes evident, careful reappraisal of therapy is necessary, with consideration given to discontinuing diuretic therapy.

Use of Azolem plus is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min).

There is no experience of the administration of Azolem plus in patients with a recent kidney transplant or in patients with end-stage renal impairment (i.e. creatinine clearance < 12 mL/min).

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS):

If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure.

ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Hepatic impairment:

Care should be taken when it is administered in patients with mild to moderate hepatic impairment.

In patients with moderate hepatic impairment, the dose of olmesartan medoxomil should not exceed 20 mg.

Inhibition of the renin-angiotensin system, amlodipine should be initiated at the lower end of the dosing range and caution should be used, both on initial treatment and when increasing the dose.

Use of it is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, cholestasis or biliary obstruction.

Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy:

Due to the amlodipine component of the drug, as with other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Primary aldosteronism:

Patients with primary aldosteronism generally will not respond to anti-hypertensive medicinal products acting through

inhibition of the renin-angiotensin system. Therefore, the use of the drug is not recommended in such patients.

Electrolyte imbalance:

As for any patient receiving diuretic therapy, periodic determination of serum electrolytes should be performed at appropriate intervals.

Thiazides, including hydrochlorothiazide, can cause fluid or electrolyte imbalance (including hypokalaemia, hyponatraemia and hypochloreaemic alkalosis). Warning signs of fluid or electrolyte imbalance are dryness of the mouth, thirst, weakness, lethargy, drowsiness, restlessness, muscle pain or cramps, muscle fatigue, hypotension, oliguria, tachycardia, and gastro-intestinal disturbances such as nausea or vomiting.

The risk of hypokalaemia is greatest in patients with cirrhosis of the liver, in patients experiencing brisk diuresis, in patients who are receiving inadequate oral intake of electrolytes and in patients receiving concomitant therapy with corticosteroids or ACTH.

Conversely, due to antagonism at the angiotensin-II receptors (AT1) through the olmesartan medoxomil component of The drug hyperkalaemia may occur, especially in the presence of renal impairment and/or heart failure, and diabetes mellitus. Close monitoring of serum potassium in patients at risk is recommended. Potassium-sparing diuretics, potassium supplements or potassium-containing salt substitutes and other medicinal products that may increase serum potassium levels (e.g. heparin) should be co-administered cautiously with the drug and with frequent monitoring of potassium levels.

Thiazides may decrease urinary calcium excretion and cause an intermittent and slight elevation of serum calcium in the absence of known disorders of calcium metabolism.

Hypercalcaemia may be evidence of hidden hyperparathyroidism. Thiazides should be discontinued before carrying out tests for parathyroid function.

Thiazides have been shown to increase the urinary excretion of magnesium, which may result in hypomagnesaemia.

Dilutional hyponatraemia may occur in oedematous patients in hot weather.

Heart failure:

As a consequence of the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals.

In patients with severe heart failure whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor antagonists has been associated with oliguria and/or progressive azotaemia and (rarely) with acute renal failure.

Calcium channel blockers, including amlodipine, should be used with caution in patients with congestive heart failure, as they may increase the risk of future cardiovascular events and mortality.

Acute Myopia and Secondary Angle-Closure Glaucoma:

Hydrochlorothiazide can cause an idiosyncratic reaction, resulting in acute transient myopia and acute angle-closure glaucoma. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity or ocular pain and typically occur within hours to weeks of drug initiation. Untreated acute angle-closure glaucoma can lead to permanent vision loss. The primary treatment is to discontinue hydrochlorothiazide as rapidly as possible. Prompt medical or surgical treatments may need to be considered if the intraocular pressure remains uncontrolled. Risk factors for developing acute angle-closure glaucoma may include a history of sulfonamide or penicillin allergy. The primary treatment is to discontinue hydrochlorothiazide as rapidly as possible.

Paediatric population:

it is not indicated in children and adolescents under the age of 18 years.

Photosensitivity:

Cases of photosensitivity reactions have been reported with thiazide diuretics. If photosensitivity reaction occurs during treatment, it is recommended to stop the treatment. If re-administration of the diuretic is deemed necessary, it is recommended to protect the areas exposed to the sun or to artificial UVA.

Non-melanoma skin cancer (NMSC):

Patients taking HCTZ should be informed of the risk of NMSC and advised to regularly check their skin for any new lesions and promptly report any suspicious skin lesions. Possible preventive measures such as limited

exposure to sunlight and UV rays and, in case of exposure, adequate protection should be advised to the patients in order to minimize the risk of skin cancer. Suspicious skin lesions should be promptly examined potentially including histological examinations of biopsies. The use of HCTZ may also need to be reconsidered in patients who have experienced previous NMSC.

Other:

As with any antihypertensive agent, excessive blood pressure reduction in patients with ischaemic heart disease or ischaemic cerebrovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke.

Hypersensitivity reactions to hydrochlorothiazide may occur in patients with or without a history of allergy or bronchial asthma, but are more likely in patients with such a history.

Exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus has been reported with the use of thiazide diuretics.

DRUG INTERACTIONS:

Potential interactions related to the drug combination:

Concomitant use not recommended:

Lithium: If use of the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended.

Concomitant use requiring caution:

Diuretics: Potential interactions related to the drug combination:

Potential of orthostatic hypotension may occur.

Potential of antihypertensive effect may occur.

Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products:

NSAIDs may reduce the antihypertensive effect of thiazide diuretics and angiotensin II receptor antagonists.

Concomitant use to be taken into account:

Alcohol, barbiturates, narcotics or antidepressants:

Potential of orthostatic hypotension may occur.

Potential interactions related to olmesartan medoxomil:

Concomitant use not recommended:

ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or alicisken.

Medicinal products affecting potassium level:

Concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other medicinal products that may increase serum potassium levels (e.g. heparin, ACE inhibitors) may lead to increases in serum potassium. If medicinal products that affect potassium are to be prescribed in combination with the drug, monitoring of serum potassium is advised.

Bile acid sequestering agent colessevelam:

Administration of olmesartan medoxomil at least 4 hours prior to colessevelam concentration of amlodipine may vary. Therefore, blood pressure should be monitored and dose regulation considered both during and after concomitant medication particularly with strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, hypericum perforatum).

Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients resulting in increased blood pressure lowering effects.

Effects of amlodipine on other medicinal products:

Simvastatin:

Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily.

Tacrolimus:

administration of amlodipine in a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus blood levels and dose adjustment of tacrolimus when appropriate.

Cyclosporine:

The co-administration with cyclosporine may increase exposure to cyclosporine. Monitor trough cyclosporine levels during concomitant use and cyclosporine dose reductions should be made as necessary.

Potential interactions related to hydrochlorothiazide:

Concomitant use not recommended:

Medicinal products affecting potassium levels:

(e.g. other kalluretic diuretics, laxatives, corticosteroids, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium or salicylic acid derivatives). Such concomitant use is therefore not recommended.

Concomitant use requiring caution:

Calcium salts:

Thiazide diuretics may increase serum calcium owing to decreased excretion. If calcium supplements must be prescribed, serum calcium should be monitored and calcium dosage adjusted accordingly.

Cholestyramine and colestipol resins:

Absorption of hydrochlorothiazide is impaired in the presence of anionic exchange resins.

Digitalis glycosides:

Thiazide-induced hypokalaemia or hypomagnesaemia may favour the onset of digitalis-induced cardiac arrhythmias.

Medicinal products affected by serum potassium disturbances:

Periodic monitoring of serum potassium and ECG is recommended when Sevikar HCT is administered with medicinal products affected by serum potassium disturbances (e.g. digitalis glycosides and antiarrhythmics) and with the following torsades de pointes (ventricular tachycardia)-inducing medicinal products (including some antiarrhythmics), hypokalaemia being a predisposing factor to torsades de pointes (ventricular tachycardia):

- Class Ia antiarrhythmics (e.g. quinidine, hydroquinidine, disopyramide).

- Class III antiarrhythmics (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).

- Some antipsychotics (e.g. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sulpitoride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).

- Others (e.g. bepridil, disipride, diphepanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparflaxacin, terfenadine, vincamine IV).

Non-depolarizing skeletal muscle relaxants (e.g. tubocurarine):

The effect of nondepolarizing skeletal muscle relaxants may be potentiated by hydrochlorothiazide.

Anticholinergic agents (e.g. atropine, biperiden):

Increase of the bioavailability of thiazide-type diuretics by decreasing gastrointestinal motility and stomach emptying rate.

Antidiabetic medicinal products:

Metformin:

Metformin should be used with caution because of the risk of lactic acidosis induced by possible functional renal failure linked to hydrochlorothiazide.

Beta-blockers and diazoxide:

The hypertygaemic effect of beta-blockers and diazoxide may be enhanced by thiazides.

Pressor amines (e.g. noradrenaline):

The effect of pressor amines may be decreased.

Medicinal products used in the treatment of gout (e.g. probenecid,

sulfipyrazone and allopurinol):

Dosage adjustment of uricosuric medicinal products may be necessary since hydrochlorothiazide may raise the level of serum uric acid. Increase in dosage of probenecid or sulfipyrazone may be necessary. Coadministration of a thiazide may increase the incidence of hypersensitivity reactions to allopurinol.

Amantadine:

Thiazides may increase the risk of adverse effects caused by amantadine.

Cytotoxic agents (e.g. cyclophosphamide, methotrexate):

Thiazides may reduce the renal excretion of cytotoxic medicinal products and potentiate their myelosuppressive effects.

Salicylates:

In case of high dosages of salicylates hydrochlorothiazide may enhance the toxic effect of the salicylates on the central nervous system.

Methylglopa:

There have been isolated reports of haemolytic anaemia occurring with concomitant use of hydrochlorothiazide and methylglopa.

Cyclosporine:

Concomitant treatment with cyclosporine may increase the risk of hyperuricaemia and gout-type complications.

Tetracyclines:

Concomitant administration of tetracyclines and thiazides increases the risk of tetracycline-induced increase in urea. This interaction is probably not applicable to doxycycline.

DOSEAGE & ADMINISTRATION:

Adults:

The recommended dose is 1 tablet per day.

A step-wise titration of the dosage of the individual components is recommended before changing to the triplecomponent combination. When clinically appropriate, direct change from dual-component combination to the triplecomponent combination may be considered.

The maximum recommended dose is 40 mg/10 mg/25 mg per day.

Elderly (age 65 years or over):

Caution, including more frequent monitoring of blood pressure, is recommended in elderly people, particularly at the maximum dose of 40 mg/10 mg/25 mg per day.

An increase of the dosage should take place with care in elderly people.

Very limited data are available on the use of Sevikar HCT in patients aged 75 years or older. Extreme caution, including more frequent monitoring of blood pressure, is recommended.

Renal impairment:

The maximum dose in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance of 30 – 60 mL/min) is 20 mg/5 mg/12.5 mg, owing to limited experience of the 40 mg olmesartan medoxomil dosage in this patient group.

Monitoring of serum concentrations of potassium and creatinine is advised in patients with moderate renal impairment.

The use of this tablet in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) is contraindicated.

Hepatic impairment:

it should be used with caution in patients with mild hepatic impairment.

In patients with moderate hepatic impairment the maximum dose should not exceed 20 mg/5 mg/12.5 mg once daily. Close monitoring of blood pressure and renal function is advised in patients with hepatic impairment.

As with all calcium antagonists, amlodipine's half-life is prolonged in patients with impaired liver function and dosage recommendations have not been established. It should therefore be administered with caution in these patients.

The pharmacokinetics of amlodipine have not been studied in severe hepatic impairment. Amlodipine should be initiated at the lowest dose and titrated slowly in patients with impaired liver function.

Use of the drug is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, cholestasis or biliary obstruction.

Method of administration:

The tablet should be swallowed with a sufficient amount of fluid (e.g. one glass of water). The tablet should not be chewed and should be taken at the same time each day. It can be taken with or without food.

– **HAMAPHARMA/LEAF/Triosar Size (270 x 240 mm)**

– **C18.8.2021/T26.12/**



حصف البول في الدم . قد يكون من الضروري زيادة جرعة البروبيسييد أو السلفينيترازون، الإطعام المشترك للثيازيد: قد يزيد من حدوث تفاعلات فرط الحساسية للأزوبيريتول، أمأتادين:الثيازيدات قد تزيد من خطر الآثار الضارة الناجمة عن الأمأتادين.

العوامل السامة لخلعلا (مثل سيكلوفوسفاميد، الميثوتريكسبت): الثيازيدات قد تقلل من إفراز الكلى

من المنتجات الطبية السامة لخلعلا وتحفيز آثارها المشطة النخاعية.

السليسلات: في حالة تناول جرعات عالية من السليسلات، قد يعزز هيدروكلوروثيازيد التأثير السام للسليلسات على الجهاز العصبي المركزي.

ميثيل دوبا: كانت هناك تقارير معزولة عن فقر الدم الانحلالي الذي يحدث مع الاستخدام المصاحب

لهيدروكلوروثيازيد و ميثيل دوبا.

السيكلوسبورين: العلاج المصاحب للسيكلوسبورين قد يزيد من خطر فرط حصف البول ومضاعفات

الفرسي.

التراسكلين: الإطعام المصاحب لتترايسكلين وثيازيد يزيد من خطر الزيادة التي يسبها التترايسكلين

في البول، هذه التفاعل ربما لا ينطبق على الدوكسيسكلين.

الجرعة وطريقة الاستعمال،

البلعيني:

الجرعة الموصى بها هي حبة واحدة يومياً

يوصى بمعايرة تدريجية لجرعة المكونات الفردية قبل التغيير إلى تركيبة المكون الثلاثي . يمكن النظر في الإنقاص من التركيبة الثنائية إلى التركيبة الثلاثية عندما يكون ذلك مناسباً سرورياً.

الجرعة القصوى الموصى بها هي: ٤٠ ملغ / ١٠ / ٢٥ ملع بومياً.

كبار السن (٦٥ سنة أو أكثر):

يوصى بالحذر، بما في ذلك مراقبة أكثر تواتراً لضغط الدم، في كبار السن، وخاصة في الجرعة القصوى

من ٤٠ ملغ / ١٠ / ٢٥ ملع بومياً.

يجب أن تزداد الجرعة بحذر عند كبار السن . تتوفر بيانات محدودة للغاية حول استخدام الدواء في

المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ٧٥ عاماً أو أكبر. يوصى بالحذر الشديد، بما في ذلك مراقبة أكثر

تواتراً لضغط الدم.

الاحتلال الكلوي:

الحد الأقصى للجرعة في المرضى الذين يعانون من احتلال كلوي خفيف إلى متوسط (تصنيف الكرياتينين من ٣٠ - ٦٠ مل / دقيقة) ٢٠ ملغ / ٥ / ١٢,٥ ملغ، بسبب الحيرة المحدودة في

جرعة ٤٠ ملغ أولميسارتان ميدوكوسميل في هذه المجموعة من المرضى.

ينصح بمراقبة تركيز مصلى البوتاسيوم والكرياتينين في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي

معتدل.

استخدام هذه المضغوقة في المرضى الذين يعانون من احتلال كلوي شديد (تصنيف الكرياتينين

<٣٠ مل / دقيقة) هو مصادا استنباط .

الاحتلال الكلوي:

يجب أن تستخدم بحذر في المرضى الذين يعانون من احتلال كلوي خفيف .

يجب ألا تتجاوز الجرعة القصوى في المرضى الذين يعانون من احتلال كلوي معتدل، ٢٠ ملع /

٥ ملع / ١٢,٥ ملع مرة واحدة بومياً. ينصح بمراقبة ضغط الدم والوظيفة الكلوية عن كثب في المرضى

الذين يعانون من احتلال كلوي.

كما هو الحال مع جميع مضادات الكالسيوم ، يتم اعطاء عمر نصف أملوديين في المرضى الذين

يعانون من ضعف وظائف الكبد و لم يتم وضع التوصيات للجرعة . لذا ينبغي أن تعطى بحذر في هؤلاء

المرضى. لم تتم دراسة الحركة الدوائية من أملوديين في الاحتلال الكلوي الحاد. لذا يجب أن يتم

البدء بأقل جرعة من الأملوديين والمعايرة ببطء في المرضى الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد.

استعمال الدواء في المرضى الذين يعانون من احتلال كلوي حاد ، ركود صفراوي أو انسداد

الصفراوي هو مصادا استنباط .

طريقة الإطعام:

يجب إتباع المصفغوقة بكمية كافية من السوائل (مثل كوب واحد من الماء). لا ينبغي للمصفغوة

أن تتصفى ويجب أن تؤخذ في نفس الوقت كل يوم. ويمكن تناولها مع أو بدون طعام.

فروط الجرعة،

بلغ الحد الأقصى للجرعة الدواء ٤٠ / ١٠ / ٢٥ مرة مرة واحدة بومياً. لا توجد معلومات حول الجرعة

المفرطة عند البشر. التأثير الأكثر ترجيحاً لثيازيد هو انخفاض ضغط الدم.

الأعراض:

الآثار الشائعة نتيجة جرعة زائدة من أولميسارتان:انخفاض ضغط الدم وتوسع القلب، يمكن أن يحدث

بطء القلب.

يمكن أن تؤدي الجرعة المفرطة من أملوديين إلى توسع وعائي محيطي مفرط مع انخفاض ضغط الدم

بشكل ملحوظ وربما تسرع قلبي متعكس .

ترتبط الجرعة الزائدة من هيدروكلوروثيازيد ب (نقص بوتاسيوم الدم، نقص كلور الدم) والجفاف الناتج

عن إدرار البول المفرط .

الأعراض الأكثر شيوعاً للجرعة الزائدة هي الغثيان والتعاس .

العلاج:

في حالة تناول جرعة زائدة من الدواء ، يجب أن يكون العلاج عرضياً وداعماً. ويعتمد على زمن

الإنتاج وشدة الأعراض وإذا كان حديثاً، فيمكن غسل المعدة.

ينطبق انخفاض ضغط الدم دمعاً فعلاً لنظام القلب والأوعية الدموية، والرصد الدقيق لوظيفة القلب

والزلة، انتفاخ الأطراف، والانبثاث إلى حجم السائل الدائر وتواج لبول. قد يكون من المفيد حقن

غليكولات الكالسيوم الوريدية لعكس آثار حاصرات الكالسيوم. وينبغي رصد الشوارد في الدم

والكرباتينين في كثير من الأحيان. في حالة حدوث انخفاض ضغط الدم، يجب وضع المريض في

حالة الإنسلافا، مع الإطعام السريع لمعوضات الملح والحجم .

بما أن أملوديين شديد الإسهال السريخ تالبيروتين، فمن غير المرجح أن يكون غسيل الكلى مفيداً. قليلة

الإزالة لألميسارتان أو هيدروكلوروثيازيد غير معروفة.

لم يتم تحديد درجة التحال الدموي أولميسارتان وهيدروكلوروثيازيد عن طريق غسيل الكلى.

شروط الحفظ:

يحفظ بمراقبة في درجة حرارة الغرفة، بين (٣٠ - ١٥) ٠م.

يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.

التعبئة:

علبة كرتونية تحوي ظرفين من البليستر (ALUALU) وكل ظرف يحوي ١٠ أقراص ملبسة بالفيلم.

الأطفال:

التسليين . العلاج الأساسي هو إيقاف هيدروكلوروثيازيد في أسرع وقت ممكن.

لا يستطب لدى الأطفال والمراهقين دون سن ١٨ عاماً.

الحساسية الضئيلة:

تم الإبلاغ عن حالات تفاعلات الحساسية للضوء مع مدرات البول الثيازيدية. إذا حدث تفاعل

حساسية للضوء أثناء العلاج ، فمن المستحسن إيقاف العلاج. إذا اعتبرت إعادة إعطاء مدرات البول

ضرورية ، فمن المستحسن حماية المناطق المعرضة للشمس أو الأشعة فوق البنفسجية الاصطناعية.

سرطان الكلى غير الميليني (NMSC):

يجب إيلاج المرضى الذين يتناولون هيدروكلوروثيازيد بخطى NMSC وتصحهم بفحص بشرتهم بانتظام

بمحاذا عن أي آفات جديدة والإبلاغ فوراً عن أي آفة جلدية مشيوبة. التدابير الوقائية الممكنة مثل

التعرض المحدود للأشعة الشمس والأشعة فوق البنفسجية، وفي حالة التعرض، ينبغي التمتع بحماية

كافية للمرضى من أجل تقليل خطر الإصابة بسرطان الجلد. يجب فحص الآفات الجلدية المشيوبة

على الفور بما في ذلك الفحص التسيجي للخزعات. قد يحتاج استخدام هيدروكلوروثيازيد أيضاً إلى

إعادة النظر في المرضى المصابين سابقاً.

كما هو الحال مع أي عامل خافض للضغط، والإفراط في خفض ضغط الدم في المرضى الذين يعانون

من مرض نقص التروية القلبية أو مرض الأوعية الدموية الدماغية الإقفارية يمكن أن يؤدي إلى احتشاء

عضلة القلب أو السكتة الدماغية.

قد تحدث تفاعلات فرط الحساسية لهيدروكلوروثيازيد في المرضى الذين يعانون من أو بدون تاريخ

في الحساسية من البرم الصمغي، ولكن من المرجح أكثر في المرضى الذين يعانون من هذه التاريخ.

تم الإبلاغ عن تفاعم أو تسييط ذاتية الحماية الجهازية باستخدام مدرات البول الثيازيدية.

التداخلات الدوائية:

التداخلات الدوائية المحتملة مع مكونات الدواء:

الليثيوم: إذا تأكدت ضرورة استخدام التركيبة، يوصى بمراقبة دقيقة لمستويات الليثيوم في المصل.

الاستخدام المتزامن الذي يتطلب الحذر:

بالكلوين: قد يحدث تقيؤ لتأثير ارتفاع ضغط الدم.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية:مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قد تقلل من تأثير خافضات

الضغط، مدرات البول الثيازيدية ومضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II.

الكحول أو الباربيترات أو المخدرات أو مضادات الاكتئاب: قد يحدث تقيؤ لانخفاض ضغط الدم

التفاعلي.

الاحتلال الكلوي:

لا ينصح باستخدام المحملة المتعلقة أولميسارتان ميدوكوسميل.

لا ينصح بالتحذر عند إعطاء الدواء للمرضى الذين يعانون من احتلال كلوي خفيف إلى متوسط.

يجب ألا تتجاوز جرعة أولميسارتان ميدوكوسميل ٢٠ ملع عند المرضى الذين يعانون من احتلال

كلوي معتدل.

يجب أن يبدأ اعطاء اقل جرعة من الأملوديين وتوخي الحذر، سواء عند العلاج الأولي أو عند زيادة

الإبلاات في المرضى الذين يعانون من احتلال وظائف الكبد، لا يجب أن يستخدم لدى المرضى الذين

يعانون من احتلال كلوي حاد أو ركود صفراوي أو انسداد صفراوي.

تضييق الصمام الأبهري والتاجي، اعتلال عضلة القلب الضخامي الانسدادي:

يجب توخي الحذر بسبب مكون أملوديين في المستحضر، كما هو الحال مع مومعات الأوعية الدموية

الأخرى، خاصة لدى المرضى الذين يعانون من تضيق الأبهر أو التاجي، أو اعتلال عضلة القلب

الضخامي الانسدادي.

الألدوستيرونية الأولية:

المرضى الذين يعانون من الألدوستيرونية الأولية عموماً لن يستجيبوا للمستحضرات الطبية المضادة

لانخفاض ضغط الدم التي تعمل من خلال تثبيط نظام رينين أنجيوتنسين. لذلك، لا ينصح باستخدام

المستحضر لدى هؤلاء المرضى.

التأثير الأبهري والصمغي:

العلاج الثيازيدني قد يضعف تحمل الكلوزك. قد تكون هناك حاجة لتعديل جرعة الأوسلوني أو

حاصرات الكلتريج والقرنوي الفعوية لدى مرضى السكري.

لا يصح داء السكري الكامن واضحا أثناء العلاج الثيازيدني.

الزيادات في مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية :تأثيرات غير مرغوب فيها معروفة بارتباطها

بالعلاج بمدرات البول الثيازيدية.

يؤدي حدوث فرط حصف البول أو يتجمل القرقر الصريح في بعض المرضى الذين يتلقون العلاج

الثيازيدني.

خلل التوازن الشوارد:

يجب إجراء تحديد دوري للشوارد في المصل في فترات مناسبة بالنسبة لأي مريض يتلقى علاج مدر

لبول.

يمكن أن تسبب الثيازيدات ، بما في ذلك هيدروكلوروثيازيد، خللاً في السوائل أو خلل التوازن

الشوارد (بما في ذلك نقص البوتاسيوم، نقص صوديوم والفلا، بنقص الكلور). علامات التحذير من

خلل السوائل أو الشوارد هي جفاف الفم، العطش، الضعف، التوأم، التعمار، للتشنج، آلام العضلات

أو التشنجات، الغثمة العظمية، انخفاض ضغط الدم، قلة البول، تسرع القلب، واضطرابات الجهاز

الهضمي مثل الغثيان أو القيء.

يكون خطر نقص بوتاسيوم الدم أكبر عند مرضى تليف الكبد، في المرضى الذين يعانون من إدرار

البول السريع، في المرضى الذين يتلقون كمية قموية غير كافية من الشوارد والمرضى الذين يتلقون

العلاج المصاحب للستيرويدات القشرية أو ACTH.

وفقاً لذلك، يجب الموازنة بين التضاد بين مستقبلات أنجيوتنسين (AT1) II من خلال مكون

أولميسارتان ميدوكوسميل في المستحضر قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم، خاصة في وجود الفصور

الكلوي و/أو فشل القلب والسكري. يوصى بمراقبة دقيقة للبوتاسيوم في الدم لدى المرضى

المعرضين للخطر.يجب إعطاء مدرات البول المحافظة للبوتاسيوم أو مكملات البوتاسيوم أو بدائل

الملح المحتوية على البوتاسيوم وغيرها من المنتجات الطبية التي قد تزيد مستويات البوتاسيوم

المصالية (مثل الهيبارين) بحذر بالتزامن مع المستحضر ومع الرصد المتكرر لمستويات البوتاسيوم.

لا يوجد دليل على أن أولميسارتان ميدوكوسميل سيقلل أو يمنع نقص صوديوم الدم الناجم عن

مدرات البول. عزز الكلوريد عادة خفيف ولا يحتاج إلى علاج.

قد يقلل الثيازيد من إفراز الكالسيوم البولي ويسبب ارتفاعاً متقطعاً خفيفاً في الكالسيوم المصلي في

غياب الاضطرابات المعروفة في استقلاب الكالسيوم.

فرط الكالسيوم قد يكون دليلاً على فرط نشاط جارات الدرق الخفي. يجب وقف الثيازيدات قبل

القيام باختبارات وظيفة الدرق.

ثبت أن الثيازيدات تزيد من إفراز المغنيزيوم في البول ، بما قد يؤدي إلى نقص مغنيزيوم الدم .

قد يحدث نقص صوديوم الدم المخفف في مرضى الوذمة في الطفس الحار.

فشل القلب:

نتيجة لتثبيط نظام رينين أنجيوتنسين-الألدوستيرون، قد يحدث تغيريات في وظائف الكلى عند

الأفراد المعرضين للاصابة.

المرضى الذين يعانون من فشل القلب الحاد الذين تعتمد وظائفهم الكلوية على نشاط نظام الرينين

أنجيوتنسين-الألدوستيرون، فإن العلاج بمشبطات الإنزيم المحول لأنجيوتنسين (ACE) ومضادات

مستقبلات الأنجيوتنسين يترافق بقله البول و/أو آزوتيمية متريفة و نادرأ الفشل الكلوي الحاد.

يجب توخي الحذر عند استخدام حاصرات قوتات الكالسيوم، بما في ذلك أملوديين، لدى المرضى

الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني، لأنها قد تزيد من خطر حدوث أمراض القلب والأوعية

دموية في المستقبل.

حصر البروتين الحاد و الزرق ضيق الزاوية الثانوية:

يمكن أن يسبب هيدروكلوروثيازيد تفاعلاً تحسسياً ذاتياً، بما يؤدي إلى قصر النظر الوذمت الحاد ووزق

الزاوية الحاد للإعلاقي. تشمل الأعراض بداية حادة لانخفاض حدة البصر أو ألم العين وعادة ما تحدث

في غضون ساعات إلى أسابيع من بدء الدواء. يمكن أن يؤدي الزرق ضيق الزاوية الحاد غير المعالج

إلى فقد البصر بشكل دائم. العلاج الأساسي هو وقف هيدروكلوروثيازيد في أسرع وقت ممكن. قد

يحتاج إلى أخذ العلاجات الطبية أو الجراحية العالجة في الاعتبار إذا ظل الضغط داخل العين بدون

تحكم. عوامل الخطر لتظير الزرق ضيق الزاوية الحاد قد تتضمن حساسية سابقة من السلفوناميد أو

تريوسار

اولميسارتان ميدكوسميل + أملوديين + هيدروكلورثيازيد

التركيب،

كل قرص ملبس بالفيلم يحتوي على:

٢٠ ملغ أولميسارتان ميدوكوسميل + ٥ ملغ أملوديين بشكل سيسيلات + ١٢,٥ ملغ هيدروكلورثيازيد.

٤٠ ملغ أولميسارتان ميدوكوسميل + ٥ ملغ أملوديين بشكل سيسيلات + ١٢,٥ ملغ هيدروكلورثيازيد.

٤٠ ملغ أولميسارتان ميدوكوسميل + ١٠ ملغ أملوديين بشكل سيسيلات + ١٢,٥ ملغ هيدروكلورثيازيد.

٤٠ ملغ أولميسارتان ميدوكوسميل + ٥ ملغ أملوديين بشكل سيسيلات + ٢٥ ملغ هيدروكلورثيازيد.

٤٠ ملغ أولميسارتان ميدوكوسميل + ١٠ ملغ أملوديين بشكل سيسيلات + ٢٥ ملغ هيدروكلورثيازيد.

ألية التأثير:

أولميسارتان ميدوكوسميل هو حاصر انتقالي فعال لمستقبلات الأنجيوتنسين AT1 و يلمب دوراً هاماً

في الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع الضغط هو الهرمون الرئيسي الفعال في الأوعية في نظام الرينين- أنجيوتنسين II الأنجيوتنسين تشمل تقبض الأوعية الدموية، تتيبض تحرير و تركيب الألدوستيرون، تتيبض

القلب و عدول الانقباض الكلوي للصدويوم. II تأثيرات الأنجيوتنسين يعمل أولميسارتان

مضادات المصل الوعائية من خلايا العضلات القلبية. تأثيرات إفراز الألدوستيرون عن طريق منع إفراط

الأنجيوتنسين بمستقبلاته في الأنسجة بما في ذلك العضلات السلماء الوعائية و الغدة الكظرية (AT1).

أملوديين هو حاصر لفئة الكالسيوم يبط تدفق شوارد الكالسيوم عبر القنوات في القلب و العضلات

السلماء. تشير المعطيات الطبيعية أن الأملوديين يرتبط بكل من مواقع الإرتباط الديهيدروبيريدينية

و غير الديهيدروبيريدينية. يعتبر الأملوديين انتقالي نسبياً للأوعية الدموية مع تأثير أكبر على خلايا

العضلات المصلم الوعائية من خلايا العضلات القلبية.

هيدروكلوروثيازيد: من المدرات الثيازيدية و آلية التأثير الحافظة للضغط من مدرات البول الثيازيدية

ليست معروفة تماماً.

تؤثر الثيازيدات على آلية إعادة امتصاص الكهارل من الأنابيب الكلوية مما يزيد اطراح الصوديوم و

الكالوريد مباشرة.

يعمل هيدروكلوروثيازيد على تقليل حجم البلازما و يزيد إفراز الألدوستيرون مما يزيد البوتاسيوم في

البول و يتفصه في المصل.

الحدواتك الدوائية:

أولميسارتان ميدوكوسميل:

أولميزارتان ميدوكوسميل لطبعة بوم. يتم تحويله بسرعة إلى المستقلب النشط أولميسارتان بواسطة

الاستيراز الموجود في الغشاء المخاطي للأعما ودم البواب أثناء الامتصاص من الجهاز الهضمي.

متوسط التوافر الحيوي الكامل لأولميسارتان حوالي ٢٥.٦٪.

يتم الوصول إلى تركيز البلازما الأعظمي من أولميسارتان خلال ساعتين للطعام تأثير ضئيل على

التوافر الحيوي ل أولميسارتان لذلك يمكن اعطائه مع أو بدون طعام

يرتبط أولميسارتان بشكل كبير مع بروتينات البلازما بنسبة (٩٩,٧٪).

لا يتم استقلاب نصف عمر أولميسارتان النهائية بين ١٠ و ١٥ ساعة بعد تناول جرعات فموية متعددة. و

الإطراح الكلوي حوالي ١٠ - ٧,٠ لتر/ساعة ومستقل عن الجرعة.

الصفويين:

الامتصاص والتويع: يتم امتصاص أملوديين جيداً بعد تناول جرعات علاجية عن طريق الفم وبلغ

أعلى مستوى في الدم بين ١٢-٦ ساعة. قدر التوافر الحيوي المطلق بين ٦٤ و ٨٠٪. حجم التوزيع حوالي ٢١ لتر/كغ، يرتبط حوالي ٧٩,٥٪ من الأملوديين بروتينات البلازما.

لا يتأثر امتصاص أملوديين للأشعة المتأصلة.

نصف عمر الإطراح من البلازما حوالي ٥-٣٥ ساعة ويتوافق مع جرعة واحدة بومياً.

في استقلاب أملوديين بشكل أساسي في الكبد إلى مستقبلات غير نشطة مع ١٠٪ من المركب

الاصلي و ٦٠٪ من المستقبلات التي تفرز في البول.

هيدروكلوروثيازيد:

الامتصاص و التويع و الإطراح: الزمن الوسطي للوصول للتراكمز الأظمية لهيدروكلوروثيازيد هو ١,٥

إلى ٥ ساعة، وذلك بعد تناول مستحضر يحوي كل من أولميسارتان ميدوكوسميل وهيدروكلوروثيازيد

عن طريق الفم. نسبة إرتباط هيدروكلوروثيازيد مع بروتين البلازما هو ٦٨٪ وحجم التوزيع الظاهري

يترافح بين ١٨٢ - - ١,١٤ لتر/كغ.