

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALENDA PLUS 40/25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Olmesartan medoksomil 40 mg
Hidroklorotiyazid 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 256 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film tablet.

Pembe renkli, oval, bikonveks, film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALENDA PLUS 40 mg /25 mg film tablet sabit doz kombinasyonu, tek başına olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

CALENDA PLUS başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir. Tek başına 40 mg olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir.

40 mg olmesartan medoksomil/25 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı tek başına 40 mg olmesartan medoksomil monoterapisiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalara uygulanabilir.

40 mg olmesartan medoksomil/25 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı 40 mg olmesartan medoksomil/12.5 mg hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalara da uygulanabilir.

40 mg olmesartan medoksomil ve 25 mg hidroklorotiyazid maksimum günlük doz kombinasyonu aşılmamalıdır.

CALENDA PLUS 40 mg /25 mg film tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film kaplı tablet, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutulur alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 ml/dk.) bulunan hastalarda olmesartan medoksomilin maksimum günlük dozu günde bir defa 20 mg'dır. Bu hasta grubunda olmesartanın daha yüksek dozlarının kullanımına yönelik sınırlı veri bulunduğundan böbrek fonksiyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Kısım 4.4). CALENDA PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30mL/dak.) kontrendikedir. Bu nedenle, CALENDA PLUS 40 mg /12.5 mg ve 40 mg /25 mg film tablet böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda CALENDA PLUS kullanımı tavsiye edilmez, çünkü günümüzde bu hasta grubunda olmesartan medoksomil deneyimleri sınırlıdır (Bkz. Kısım 4.4, 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

CALENDA PLUS çocuklar üzerindeki emniyeti ve etkinliği belirlenmediğinden çocuklarda ve 18 yaşından küçük gençlerde kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara, erişkinler ile aynı kombinasyon dozu önerilir. Kan basıncı yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Kısım 6.1) veya diğer sülfonamid türevli maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) aşırı duyarlılık.
- Hamilelik (Bkz. Kısım 4.6).
- Emzirme (Bkz. Kısım 4.6).
- Böbrek yetmezliği.
- Tedavisi güç hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler hacim azalması:

Yoğun diüretik tedavi, diyet tuzu sınırlaması, diyare veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon olabilir. Bu gibi koşullar CALEDA PLUS uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarıldığı diğer koşullar:

Vasküler tonus veya renal fonksiyonu büyük ölçüde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örneğin, şiddetli kalp yetmezliği bulunan veya temelinde, renal arter stenozu da dahil böbrek hastalığı bulunan hastalarda), bu sistemi etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya seyrek olarak akut böbrek yetmezliğiyle bağlantılı olmuştur.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya tek çalışan böbreğe giden arter stenozu bulunan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiğinde şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riski yüksektir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:

CALEDA PLUS 40mg/25mg film tablet, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30ml/dk.) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Kısım 4.3). Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 – 60 ml/dk.) bulunan hastalarda olmesartan medoksomilin maksimum günlük dozu günde bir defa 20 mg'dır. Böyle hastalarda, CALEDA PLUS 20mg/12.5mg ve 20mg/25mg film tablet dikkatli uygulanmalıdır ve serum potasyumu, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazid diüretikle bağlantılı azotemi olabilir. İlerleyen böbrek yetmezliği görülmekte ise tedavinin gerekliliği yeniden gözden geçirilmeli, gerektiğinde diüretik tedavisi sona erdirilmelidir. CALEDA PLUS 40 mg /12.5 mg ve 40 mg /25 mg film tablet böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda CALEDA PLUS uygulamasıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda günümüzde olmesartan medoksomille ilgili deneyimler sınırlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen maksimum günlük doz 20 mg'dır. Ayrıca, tiyazid tedavisi sırasında sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişimler, karaciğer yetmezliği veya progresif karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ani hepatik komaya sebep olabilir. Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bulunan hastalarda CALEDA PLUS 40 mg /25 mg ve 40 mg /12.5 mg film tablet kullanımı kontrendikedir (Bkz. Kısım 4.3, 5.2).

Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi, aortik veya mitral stenoz ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında özel dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm bulunan hastalar genelde renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonuyla etki eden anti-hipertansif tıbbi ürünlere cevap vermez. Bu nedenle, bu gibi hastalarda CALEDA PLUS kullanımı tavsiye edilmez.

Metabolik ve endokrin etkileri:

Tiyazid grubu ilaç tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ve oral hipoglisemik ajanların dozaj ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. Kısım 4.5). Gizli diyabet, tiyazid grubu ilaç tedavisi sırasında açığa çıkabilir.

Kolesterol ve trigliserid seviyelerinin artması, tiyazid diüretik tedavisiyle bağlantılı olduğu bilinen istenmeyen etkilerdir.

Tiyazid grubu ilaç tedavisi uygulanan bazı hastalarda hiperürisemi olabilir veya ani gut ortaya çıkabilir.

Elektrolit dengesizliği:

Diüretik tedavi uygulanan herhangi bir hasta için uygun aralıklarla serum elektrolitleri periyodik olarak tayin edilmelidir.

Hidroklortiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) sebep olabilirler. Sıvı veya elektrolit dengesizliği uyarısı niteliği taşıyan belirtiler, ağız kuruluğu, susama, zayıflık, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklar (Bkz. Kısım 4.8).

Karaciğer sirozu bulunan hastalarda, şiddetli diürez bulunan hastalarda, yetersiz oral elektrolit alan hastalarda ve aynı anda kortikosteroid veya ACTH tedavisi uygulanan hastalarda hipokalemi riski yüksektir (bkz. Kısım 4.5). Tersine, CALENDAL PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT¹) antagonizmadan dolayı, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetersizliği ve diyabet varlığında hiperkalemi olabilir. Risk altındaki hastalarda serum potasyumunun yeterli düzeyde izlenmesi tavsiye edilir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ve serum potasyum seviyesini artıran diğer tıbbi ürünler (örneğin heparin) CALENDAL PLUS'la birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Kısım 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretik etkili hiponatremiyi azalttığına veya engellediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Klorür eksikliği genelde hafiftir ve çoğu zaman tedavi gerektirmez.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu bulunmaması durumunda serum kalsiyumunu aralıklı olarak ve hafif düzeyde artırabilir. Hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizm kanıtı olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazidlerin, hipomagneziye sebep olabilecek idrarla magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir.

Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir.

Lityum:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve tiyazid kombinasyonu içeren diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, CALENDAL PLUS ve lityumun aynı anda uygulanması tavsiye edilmez (Bkz. Kısım 4.5).

Irksal farklılıklar:

Bütün diğer anjiyotensin II antagonistlerinde olduğu gibi, olmesartan medoksomilin kan basıncını düşürme etkisi siyahi hastalarda siyahi olmayan hastalara göre biraz daha düşüktür; bunun muhtemel sebebi de hipertansiyonlu siyahi popülasyonda düşük renin durumunun daha yüksek oranda görülmesidir.

Anti-doping test:

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

Diğerleri:

Genel arteriyosklerozda, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalık bulunan hastalarda, aşırı kan basıncı düşmesinin miyokardiyal enfarktüse veya inmeye sebep olma riski her zaman vardır.

Alerji veya bronşiyal astım geçmişi bulunan ya da bulunmayan hastalarda hidroklorotiyazide aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir, fakat bu tip geçmişi bulunan hastalarda bu olasılık daha yüksektir.

Tiyazid grubu diüretiklerin kullanımında, sistemik lupus eritematoz şiddetlenmesi veya aktivasyonu rapor edilmiştir.

CALENDA PLUS her bir film tabletinde 256.00 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Olmesartan medoksomil ve Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:

CALENDA PLUS'ın diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Lityum:

Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve nadiren anjiyotensin II antagonistleriyle birlikte uygulanması esnasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal klerensini azaltır ve bunun sonucu olarak lityum toksisitesi riski artabilir. Bu nedenle, CALENDA PLUS'ın ve lityumun birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Kısım 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Diğer ilaçların CALENDA PLUS'ı etkileme potansiyeli

Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar:

NSAID'ler (yani asetilsalisilik asit (> 3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAID'ler) tiyazid grubu diüretiklerin ve anjiyotensin II antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Böbrek fonksiyonu zayıf olan bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da böbrek fonksiyonu zayıf olan yaşlı hastalar), siklo-oksijenaz enzimini inhibe eden ajanların ve anjiyotensin II antagonistlerin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına (genellikle geri dönüşlü olan akut böbrek yetmezliği olasılığı da dahil olmak üzere) neden olabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşlik eden tedavinin başlatılmasını takiben ve bunun ardından periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

CALENDA PLUS'ın Amifostin ile birlikte kullanımı

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

CALENDA PLUS'ın Diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanımı:

Diğer antihipertansif tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığı takdirde CALENDA PLUS'ın kan basıncı düşürücü etkisi artırabilir.

CALENDA PLUS'ın alkol, barbitüratlar, narkotik ajanlar ya da antidepresanlar ile birlikte kullanımı

Ortostatik hipotansiyon potansiyelize olabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilgili deneyimler, potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum destekleyici ajanların, potasyum içeren tuz yerine kullanılan ürünlerin ya da serum potasyum düzeylerini artıracak başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE inhibitörleri) eşlik eden kullanımının serum potasyum düzeylerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. Kısım 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürün CALENDA PLUS ile birlikte verilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra Olmesartan'ın biyoyararlanımının bir miktar azaldığı gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomilin, varfarinin farmakokinetiği ya da farmakodinamiği ve digoksinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Olmesartan medoksomilin pravastatin ile birlikte uygulanması sağlıklı deneklerde bu bileşenlerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkiye yol açmamıştır.

Olmesartan, insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir *in vitro* inhibitör etkiye yol açmamıştır. Sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde indükleyici hiçbir etkiye yol açmamış ya da indükleyici etkisi minimal düzeyde olmuştur. Olmesartan ile yukarıdaki sitokrom P450 enzimler tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmez.

Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:

Hidroklorotiyazid'in diğ er ilaçları etkileme potansiyeli

Kalsiyum tuzları:

Tiyazid grubu diüretikleri, atılımın azalması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Eğer kalsiyum destekleyici ajanların verilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Dijital glikozidler:

Tiyazidle indüklenen hipokalemi ya da hipomagnezemi, dijitalisle indüklenen kardiyak aritmilerin başlamasını kolaylaştırabilir.

Nondepolarizan iskelet kası gevşeticiler (örneğin tubokurarin):

Hidroklorotiyazid, nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyelize edebilir.

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünün dozajının ayarlanması gerekebilir (bkz. Kısım 4.4).

Metformin:

Hidroklorotiyazide bağı olası fonksiyonel renal yetmezliğin indüklediği laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksit:

Tiyazidler beta-blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Vazopresör aminler (örneğin noradrenalin):

Vazopresör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut hastalığının tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfınpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğ inden, ürikozürük tıbbi ürünlerin dozajının ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfınpirazonun dozajının artırılması gerekebilir. Bir tiyazidle birlikte uygulanması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Amantadin:

Tiyazidler amantadininin neden olduğu advers etkilerin riskini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar (örneğin siklofosfamid, metotreksat):

Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbrekler yoluyla atılımını azaltabilir ve bunların miyelosüpresif etkilerini potansiyelize edebilir.

Salisilatlar:

Salisilatlar yüksek dozlarda kullanıldığı takdirde, hidroklorotiyazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini artırabilir.

Diğ er ilaçların Hidroklorotiyazid'i etkileme potansiyeli

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Potasyum kaybıyla ve hipokalemiyle ilişkili diğ er ilaçlarla (örneğin diğ er kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum ya da

salisilik asit türevleri) birlikte kullanıldığında hidroklorotiyazidin potasyum tüketici etkisi (bkz. Kısım 4.4) potansiyelize olabilir. Bu nedenle, bunların birlikte kullanılması önerilmez.

Kolestiramin ve Kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

CALENDA PLUS serum potasyum düzeyi bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin dijital glikozidler ve antiaritmikler) ve bazı antiaritmikler de dahil olmak üzere, aşağıda belirtilen torsades de pointes (ventriküler taşikardi) indükleyici tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir; hipokalemi torsades de pointes'i (ventriküler taşikardi) hazırlayıcı bir faktördür:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örneğin kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örneğin tiyridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinsamin IV).

Antikolinergik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):

Gastrointestinal motiliteyi ve mide boşaltım hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımı artırır.

Hidroklorotiyazid'in Metildopa ile birlikte kullanımı

Hidroklorotiyazid ve metildopanin birlikte kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiyle ilgili tek tük vakalar bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid'in Siklosporin ile birlikte kullanımı

Siklosporinle birlikte uygulanan tedavi, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

Hidroklorotiyazid'in tetrasiklinler ile birlikte kullanımı

Tetrasikliklerin ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, üre düzeylerinde tetrasiklinle indüklenen yükselmenin riskini artırır. Bu etkileşim muhtemelen doksisiklin için geçerli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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

CALENDA PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. CALENDA PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Bir önlem olarak, CALENDA PLUS hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. Hamilelik belirlenirse, CALENDA PLUS en kısa sürede kesilmelidir. Bu sebeple, hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde CALENDA PLUS'ın kullanımı kontrendikedir.

CALENDA PLUS'ın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu hayvan araştırmaları bir teratojenik etki ortaya koymamıştır; ancak fetotoksosite göstermiştir (Bkz. Kısım 5.3).

Hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık döneminde, renin-anjiyotensin sistemini etkileyen maddeler fetüslerde ve neonatlarda hasara (hipotansiyon, böbrek fonksiyonu bozulması, oligüri ve/veya anüri, oligohidramniyoz, kraniyal hipoplazi, intrauterin büyüme gecikmesi) ve ölüme yol açabilir. Pulmoner hipoplazi, yüz anomalileri ve kol/bacak kontraksiyonları vakaları da rapor edilmiştir. Olmesartan medoksomille yapılan deneysel hayvan araştırmaları, geç fetal ve neonatal safhada böbrek hasarı olabileceğini de göstermiştir. Mekanizma, muhtemelen, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin farmakolojik etkilerinin bir sonucudur.

Hidroklorotiyazid, hem plazma hacmini, hem de uteroplental kan akışını azaltabilir. Tiyazidler plasenta bariyerini geçer ve kordon kanında bulunur. Fetal elektrolit bozukluklarına ve yetişkinlerde gözlenen başka muhtemel reaksiyonlara yol açabilirler. Annenin tiyazidlerle tedavisinden sonra neonatlarda trombositopeni vakaları ve fetal veya neonatal sarılık rapor edilmiştir. Hamileliğin ikinci trimesterinde CALENDA PLUS'a maruz kalınırsa kafatası ve fetal böbrek fonksiyonu ekografi ile kontrol edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Olmesartan, süt veren sıçanların sütüne geçmektedir. Ancak, olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tiyazidler insan sütüne geçmektedir ve süt vermeyi engelleyebilir. Bu nedenle, süt verme döneminde CALENDA PLUS'ın kullanımı kontrendikedir (bkz. Kısım 4.3). Emzirmeyi sonlandırma ya da ilaç kullanımını sonlandırma kararı almadan önce anne için ilacın önemi hesaplanmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik ya da klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde araştırma yapılmamıştır. Ancak, antihipertansif tedavi gören hastalarda zaman zaman baş dönmesi veya yorgunluk olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konularda hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Olmesartan/Hidroklorotiyazid kombinasyonlarında:

40 mg/12.5 mg ve 40 mg/25 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun güvenliği 3709 hasta üzerinde araştırılmıştır.

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu 20 mg/12.5 mg ve 20 mg/25 mg dozlarında gözlenen yan etkiler olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu 40 mg/12.5 mg ve 40 mg/25 mg dozları için de geçerli potansiyel yan etkilerdir.

Potansiyel klinik etkisi bulunan advers olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: 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).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperürisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Senkop, postural baş dönmesi, somnolans

Bilinmiyor: Bilişsel bozukluklar (bilinç kaybı gibi)

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar,

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kızarıklık, ekzema.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji, kas spazmı, sırt ağrısı, artralji, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Bilinmiyor: Akut renal yetmezlik

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile bozukluk

Genel hoşluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, asteni, periferik ödem, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Zayıflık

Bilinmiyor: Astenik durumlar (malez gibi)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan potasyum seviyelerinde düşüş, kan potasyum seviyelerinde artış, kan kalsiyum seviyelerinde artış, kan üre seviyelerinde artış, kan lipid seviyesinde artış, kan kreatinin seviyelerinde artış, gamma glutamil transferazda artış, alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış

Seyrek: Ortalama ürik asit seviyelerinde minör artış, kan üre nitrojeni değerlerinde minör artış, ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerinde küçük düşüşler

Bilinmiyor: Renal fonksiyon testlerinde anomali

İçeriğindeki bileşenlerle ilgili ilave bilgiler:

İçeriğindeki bileşenlerden herhangi biriyle daha önce rapor edilen istenmeyen etkiler, CALENDALUS'la yapılan klinik araştırmalarda gözlenmesi dahi, bu ürünün potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Olmesartan medoksomil:

Pazarlama sonrası deneyimler

Pazarlama sonrası deneyimlerde aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bunlar, sistem organ sınıfıyla listelenmiş ve şu tanımlamayı kullanan sıklık başlıkları altında sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor), ayrı raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kreatinin fosfokinaz seviyelerinde artış

Seyrek: Hiperkalemi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjina pektoris

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Bronşit, farenjit, rinit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Gastroenterit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Pruritus, ekzantem, yüzde ödem, alerjik dermatit

Kas-iskelet ve bağı doku bozuklukları

Çok seyrek: Artrit, iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliğı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfluenza benzeri semptomlar, ağrı

Bilinmiyor: Letarji

Araştırmalar

Bilinmiyor: Hepatik enzimlerde artış

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, hacim azalmasına sebep olabilir veya şiddetlendirebilir ve bu da elektrolit dengesizliğine sebep olabilir (Bkz. Kısım 4.4).

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımıyla rapor edilen advers olaylar şunları içerir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Siyaladenit.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipomagnezemi, hipokloremi, hipokalemi ve hiperkalsemi dahil) artışları.

Yaygın olmayan: Anoreksi.

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Huzursuzluk, depresyon, uyku bozuklukları, apati.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bilinç bulanıklığı.

Yaygın olmayan: İştah kaybı.

Seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar.

Göz hastalıkları

Seyrek: Ksantopsi, geçici bulanık görme, gözyaşı salgısı azalması.

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Nekroza sebep olan damar iltihabı (vaskülit, deri vaskülit), tromboz, embolizm.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Dispne (interstisyel pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Gastrik iritasyon, konstipasyon, meteorizm

Seyrek: Pankreatit.

Çok seyrek: Paralitik ileus.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), akut kolesistit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Fotosensitivite reaksiyonları

Seyrek: Eritemli deri lupusu benzeri reaksiyonlar, eritemli deri lupusunun tekrar aktivasyonu, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları

Seyrek: Kas zayıflığı, parezis

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Böbrek bozukluğu, interstitiyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Ateş.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CALENDA PLUS 40 mg /25 mg Film Tablet aşırı dozunun tedavisinin etkileriyle ilgili spesifik bilgiler mevcut değildir. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi belirtilere yönelik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi yönetimi, yutmanın başladığı zamana ve belirtilerin şiddetine bağlıdır. Önerilen önlemler arasında kusturma ve/veya gastrik lavaj bulunur.

Aşırı doz tedavisinde aktif kömür yararlı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin sık sık izlenmelidir. Hipotansiyon meydana gelirse, hasta sırt üstü yatırılmalı ve hemen tuz ve hacim takviyeleri yapılmalıdır.

En muhtemel olmesartan aşırı dozu belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir, fakat bradikardi de ortaya çıkabilir. Hidroklorotiyazidle aşırı dozaj, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır. En sık aşırı dozaj belirtileri bulantı ve uyuklamadır. Hipokalemi kas spazmına sebep olabilir ve/veya dijital glikozidlerinin veya belirli anti-aritmik tıbbi ürünlerin aynı zamanda kullanımına bağlı kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Olmesartan veya hidroklorotiyazidin diyalizde kullanımıyla ilgili bir bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri ve diüretikler
ATC Kodu: C09DA08

CALENDA PLUS 40 mg /25 mg Film Tablet, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil ile bir tiyazid diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu bileşenlerin kombinasyonu, ilave bir antihipertansif etkiye sahiptir ve kan basıncını, tek başına bileşenlere göre daha yüksek derecede düşürür.

Günde tek doz CALENDA PLUS, 24 saatlik doz aralığında kan basıncının etkin ve düzgün bir şekilde azaltılmasını sağlar.

Olmesartan medoksomil oral olarak aktif, selektif anjiyotensin II reseptörü (tip AT1) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II'nin etkileri arasında vazokonstriksiyon, aldosteron sentezinin ve salımının uyarılması, kardiyak uyarım ve renal sodyum reabsorpsiyonu yer alır. Olmesartan, anjiyotensin II'nin, vasküler düz kas ve adrenal bez de dahil dokulardaki AT1 reseptörüne bağımlı blokajı ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılamaya etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT1) reseptörlerinin olmesartan tarafından selektif antagonizması, plazma renin seviyelerinde ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar düşüşe yol açar.

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağımlı olarak uzun süreli bir düşüşe sebep olur. Uzun süreli tedavide ilk doz hipotansiyonu ve taşifilaksiye dair veya tedavinin aniden kesilmesinden sonra hipertansiyonun geri dönüşüne dair bir kanıt yoktur.

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

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

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazid bir tiazid diüretiktir. Tiazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılım miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak renal tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron salgılamasını artırır ve bunun sonucunda da üriner potasyum ve bikarbonat kaybını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Renin-aldosteron bağı anjiyotensin II'yle sağlanır ve bu nedenle de bir anjiyotensin II reseptörü antagonistinin aynı zamanda uygulanması, tiazid diüretiklerle bağlantılı potasyum kaybını tersine çevirme eğilimi gösterir. Hidroklorotiyazidle, diürez başlangıcı dozdan yaklaşık 2 saat sonra ve en önemli etki de yaklaşık 4 saat sonra olur, etki ise yaklaşık 6-12 saat devam eder.

Epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki, hidroklorotiyazidle uzun süreli tedavi kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır.

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu, kan basıncında ilave düşüşler sağlar ve bu düşüşler de genelde her bir bileşenin dozuyla artar.

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40 mg/12.5 mg ve 40 mg/25 mg sabit kombinasyonunu 1482 hipertansif hastayı içeren klinik çalışmalarda araştırılmıştır.

Çift kör bir çalışmada esansiyel hipertansiyon hastalarında olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40 mg/12.5 mg etkinliği olmesartan 40 mg monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Sekiz haftalık tedavi sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncında

kombinasyon grubunda 31.9/18.9 mmHg'lik düşüşler gözlenirken monoterapi grubunda 26.5/15.8 mmHg'lik düşüşler gözlenmiştir.

Çift kör bir çalışmanın kontrolsüz ikinci fazında, olmesartan 40 mg monoterapisine yanıt vermeyen hastalara olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40 mg/12.5 mg kombinasyonu, olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40 mg/12.5 mg kombinasyonuna yanıt vermeyen hastalara ise olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40 mg/25 mg kombinasyonu verilmiş ve sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde daha iyi anlamlı sonuçlar alınmıştır.

İkinci bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada, 8 haftalık olmesartan 40 mg doz tedavisi ile kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda hidroklorotiyazid 12.5 mg veya 25 mg doz ilavesinin 8 haftalık süreç sonundaki etkinliği araştırılmıştır. Tedaviye hidroklorotiyazid 12.5 mg veya 25 mg eklenmesi ile sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinde 5.2/3.4 mmHg ($p<0.0001$) ve 7.4/5.3 mmHg ($p<0.0001$) olmak üzere daha iyi sonuçlar gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisinin etkinliği uzun süreli (bir yıl) tedavi boyunca korunmuştur. Aynı zamanda uygulanan hidroklorotiyazid tedavisinin varlığında veya yokluğunda olmesartan medoksomil tedavisinin kesilmesi, hipertansiyonun geri dönmesine sebep olmamıştır.

Sabit dozlu olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonunun mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır.

Emilim:

Olmesartan medoksomil gastrointestinal kanaldan absorpsiyon sırasında bağırsak mukozasında ve portal kanda esterazlarla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana hızla dönüşür. Plazmada veya atılım ürünlerinde değişikliğe uğramamış olmesartan medoksomil veya yan zincir medoksomil kısmı tespit edilmemiştir. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25,6 olmuştur.

Olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{max}), olmesartan medoksomil oral dozundan sonra yaklaşık 2 saat içinde ulaşılır ve olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak lineer bir şekilde artmaktadır.

Gıdaların olmesartanın biyoyararlanımı üzerinde minimum etkisi vardır ve bu nedenle de olmesartan medoksomil gıdalarla birlikte veya gıdalar olmadan uygulanabilir.

Olmesartanın farmakokinetiğinde klinik açıdan ilgili, cinsiyete bağlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur (%65–75). Plazma konsantrasyonları uygulanan dozla doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorpsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geçiş zamanı yavaş olduğunda, örneğin besinlerle

alındığında emilim artar. Plazma düzeyleri en az 24 saat boyunca izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5.6 ile 14.8 saat arasında değiştiği ve doruk plazma değerine dozdan sonra 1 ve 5 saat arasında ulaştığı gözlenmiştir.

Dağılım:

Olmesartan plazma proteinine yüksek oranda bağlanır (%99,7), fakat olmesartan ile aynı zamanda uygulanan diğer yüksek bağlı etkin maddeler arasındaki, klinik açıdan önemli protein bağı yer değiştirmesi etkileşimleri potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ile varfarin arasındaki, klinik açıdan önemli bir etkileşimin yokluğuyla doğrulanır). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilir. İntravenöz doz uygulamasından sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 l/kg).

Oral olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasının ardından hidroklorotiyazid doruk konsantrasyonları süresi orta değeri, doz uygulamasından sonra 1,5-2 saattir. Hidroklorotiyazid, plazmada %68 protein bağına sahiptir ve görünür dağılım hacmi 0,83–1,14 L/kg'dir.

Biyotransformasyon:

Olmesartanın toplam plazmadan temizlenmesi tipik olarak 1,3 L/saattir (CV, %19) ve karaciğer kan akışına (yaklaşık 90 L/saat) nazaran yavaştır. 14C-etiketli olmesartan medoksomilin tekli oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılır (büyük çoğunluğu, doz uygulamasından sonraki 24 saat içinde) ve geri kazanılan radyoaktivitenin geri kalanı feçesle atılır. %25,6 sistemik biyoyararlanıma dayanarak, absorbe edilen olmesartan hem böbrek (yaklaşık %40), hem de karaciğer-safra yoluyla (yaklaşık %60) atılarak temizlenir. Tüm geri kazanılan radyoaktivite olmesartan olarak tanımlanmıştır. Başka önemli metabolit teşhis edilmemiştir. Olmesartanın enterohepatik geri dönüşümü minimumdur. Olmesartanın büyük kısmı safra yoluyla atıldığından, safra tıkanıklığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Kısım 4.3).

Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve değişmeden idrarla atılır.

Eliminasyon:

Olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü, çoklu oral doz uygulamasından sonra 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk 5 dozdan sonra ulaşılmıştır ve 14 gün tekrarlanan doz uygulamasından sonra başka bir akümülyasyon görülmemiştir. Böbreklerden arınma yaklaşık 0,5-0,7 l/saattir ve dozdan bağımsızdır.

Hidroklorotiyazidin oral dozunun yaklaşık %60'ı 48 saat içinde değişmemiş etkin madde halinde elimine olur. Böbreklerden arınması yaklaşık 250 – 300 ml/dk.'dir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 10–15 saattir, idrarla değişmemiş etkin madde halinde hemen hemen tamamen atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal bir şekilde artmaktadır. Olmesartanın kinetiği, hidroklorotiyazidle birlikte kullanılmaktan etkilenmez. Hidroklorotiyazidin yararlılığı olmesartan ile birlikte kullanıldığında % 20 düşer. Ancak bu önemsiz düşüş herhangi bir klinik sonuca neden olmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Hipertansiyon hastalarında, kararlı durumda olmesartan EAA, daha genç yaş grubuna göre, yaşlı hastalarda (65-75 yaş) yaklaşık %35, çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık %44 artmıştır (Bkz. Kısım 4.2).

Sınırlı verilere göre hidroklorotiyazidin sistemik klerensi sağlıklı ve hipertansif yaşlılarda, genç sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında düşüktür.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, kararlı durumda olmesartan EAA, sağlıklı kontrollere nazaran hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla % 62, % 82 ve % 179 artmıştır (Bkz. Kısım 4.2, 4.4).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazidin yarılanma ömrü uzar.

Karaciğer yetmezliği:

Tekli oral uygulamadan sonra, olmesartan EAA değerleri, hafif ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda karşılık gelen sağlıklı kontrollerine nazaran sırasıyla % 6 ve % 65 daha yüksek olmuştur. Sağlıklı deneklerde, hafif karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dozdan 2 saat sonra bağlanmamış olmesartan fraksiyonu sırasıyla % 0,26, % 0,34 ve % 0,41 olmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (Bkz. Kısım 4.2, 4.4).

Karaciğer yetmezliği hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının toksik potansiyeli, sıçanlarda ve köpeklerde 6 aya kadar tekrarlamalı doz oral toksisite araştırmalarında değerlendirilmiştir. Bu sınıftaki diğer tıbbi ürünlerde ise, toksikolojik hedef organ böbrektir. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu fonksiyonel renal değişiklikleri (serum üre nitrojeninde ve serum kreatininde artışlar) artmıştır. Yüksek dozajlar, muhtemelen renal bir hemodinamik değişim vasıtasıyla (tübüler hipoksi ve tübüler hücre dejenerasyonu ile birlikte hipotansiyondan kaynaklanan düşük renal perfüzyon) sıçanların ve köpeklerin böbreklerinde tübüler dejenerasyon ve rejenerasyona sebep olmuştur.

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, ayrıca, alyuvar parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin ve hematokrit) bir düşüşe ve kalp ağırlığında azalmaya sebep olmuştur. Bu etkiler diğer AT1 reseptörü antagonistleri ve ADE inhibitörleri için de gözlenmiştir ve yüksek olmesartan medoksomil dozajlarının farmakolojik etkisiyle indüklendiği ve tavsiye edilen terapötik dozlarda insanlarla ilgili olmadığı düşünülmektedir.

İçeriğindeki her bir bileşenin ve kombinasyonun kullanıldığı genotoksikite araştırmaları, klinik açıdan ilgili genotoksik bir aktiviteye ait herhangi bir belirti ortaya koymamıştır.

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

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edilen farelerde veya sıçanlarda teratojenite kanıtı yoktur. Bu sınıf bir tıbbi üründen beklendiği gibi, gebelik sırasında olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edildiklerinde sıçanlarda fetal toksisite gözlenmiştir (önemli derecede azalan fetal vücut ağırlıklarıyla kanıtlanır) (Bkz. Kısım 4.3 ve 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Povidon (K-30)

Mikrokristalin selüloz (pH 101)

Poloksamer 188 (Mikro 68)

Krospovidon (CL)

Hidroksiproil selüloz (LH-21)

Kalsiyum stearat

Talk

İzopropil alkol

Opadry II Pink 85F34113*

* polivinil alkol, titanyum dioksit, makrogol/PEG 3350, talk, sarı demir oksit ve kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

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

CALENDA PLUS 28 ve 84 film tablet Al/Al blister ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Tripharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467
Maslak/Sarıyer/İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Fax: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

247 / 54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

28.12.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ