

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMETAN PLUS 20 mg/25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil	20 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	126.60 mg
-------------------	-----------

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks, iki tarafı baskısız film tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

OMETAN PLUS sabit doz kombinasyonu, tek başına olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde

OMETAN PLUS başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir. Tek başına 20 mg olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir.

Klinik olarak uygun olduğunda, 20 mg olmesartan medoksomille monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir. Antihipertansif etki tedavinin başlamasından sonra maksimum 8 haftada elde edilmiştir (Bkz. Kısım 5.1). İçerisindeki her bir bileşenin doz titrasyonu tavsiye edilir.

20 mg olmesartan medoksomil/12.5 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı tek başına 20 mg olmesartan medoksomil ile oluşan optimum monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalara uygulanabilir.

20 mg olmesartan medoksomil/25 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı 20 mg olmesartan medoksomil/12.5 mg hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalara uygulanabilir.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

OMETAN PLUS 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 yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

OMETAN PLUS hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 ml/dk.) bulunan hastalarda kullanıldığında böbrek fonksiyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Kısım 4.4). OMETAN PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.) (Bkz. Kısım 4.3).

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

Pediyatrik popülasyon:

OMETAN PLUS'ın çocuklar üzerindeki emniyeti ve etkinliği belirlenmediğinden çocuklarda ve 18 yaşından küçük gençlerde kullanımını önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara, erişkinler ile aynı kombinasyon dozu önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

-Hamilelik (Bkz. Kısım 4.6).

-Süt verme (Bkz. Kısım 4.6).

-Etkin maddelere, yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Kısım 6.1) veya diğer sülfonamid türevli maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) aşırı duyarlılık.

-Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.).

-Tedavisi güç hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi.

-Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları.

-Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Seyrek olarak galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu kalıtsal problemleri bulunan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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 OMETAN 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:

OMETAN PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Kısım 4.3). Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi \geq 30 ml/dk., < 60 ml/dk.) bulunan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, bu gibi hastalarda, OMETAN PLUS 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. Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda olmesartan medoksomil / hidroklorotiyazid 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. 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, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda OMETAN PLUS kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Kısım 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bulunan hastalarda OMETAN PLUS 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 OMETAN 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.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) sebep olabilirler. Sıvı veya elektrolit dengesizliği uyarısı niteliği taşıyan belirtiler, ağız kuruluğu, susama, 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, OMETAN PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT'1) 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) OMETAN PLUS ile 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, OMETAN 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.

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat içermektedir. Her bir film tablette 126.60 mg laktoz monohidrat bulunur. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon 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:

OMETAN PLUS'in 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, OMETAN PLUS'ın ve lityumun birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Kısım 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Diğer ilaçların OMETAN 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.

OMETAN PLUS'ın Amifostin ile birlikte kullanımı

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

OMETAN PLUS'ın Diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanımı:

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

OMETAN 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 OMETAN PLUS ile birlikte verilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra Olmesartanın 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 diğer 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 bağlı 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 yükseltebildiğinden, ürikozürik 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 siklofosamid, metotreksat):

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

Salisilatlar:

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

Diğer ilaçların Hidroklorotiyazid'i etkileme potansiyeli

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Potasyum kaybıyla ve hipokalemiyle ilişkili diğer ilaçlarla (örneğin diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum ya da salisilik asit türevleri) birlikte kullanıldığında hidroklorotiyazidin potasyum 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:

OMETAN PLUS serum potasyum düzeyi bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin dijital glikozidleri 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 biyoyararlanımını 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 doksisisiklin için geçerli değildir.

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

Olmesartan medoksomil / hidroklorotiyazidin 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.

Olmesartan medoksomil / hidroklorotiyazidin gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

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

Olmesartan medoksomil / hidroklorotiyazidin hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu hayvan araştırmaları bir teratojenik etki ortaya koymamıştır; ancak fetotoksite 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 uteroplasental 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 OMETAN PLUS 20/25 mg Film Kaplı Tablet'e 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 OMETAN PLUS 20/25 mg Film Kaplı Tablet'in kullanımı kontrendikedir (Bkz. Kısım 4.3). Emzirmeyi sonlandırma ya da ilaç kullanımını sonlandırma kararı almadan önce anne için ilacın önemi hesaplanmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

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:

20/12.5 mg veya 20/25 mg dozajlarında olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edilen 1155 hastanın ve plaseboyla tedavi edilen 466 hastanın katıldığı 21 aya kadar süren klinik araştırmalarda, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisinde advers olayların genel sıklığı plasebodakine benzerdi. Advers olaylara bağlı olarak tedavinin kesilmesi de, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20/12.5 mg - 20/25 mg (%2) ve plasebo (%3) gruplarında benzerdi. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid tedavisinde advers olayların plaseboya göre genel sıklığının 75

yaş ve üzeri hastalarda başağrısı sıklığının biraz artmasına rağmen, yaş (≤ 65 yaşa karşı < 65 yaş), cinsiyet veya ırkla ilgili olmadığı görülmüştür.

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20/12.5 mg - 20/25 mg'deki en yaygın advers olay ve plasebodaki sıklığı en az %1 aşan tek advers olay baş dönmesiydi (olmesartan medoksomil/ hidroklorotiyazid 20/12.5 mg - 20/25 mg'da %2,6 ve plaseboda %1,3).

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** ($< 1/10000$).

Metabolizma bozuklukları

Yaygın olmayan:

Hiperürisemi, hipertrigliseridemi.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın:

Baş dönmesi.

Yaygın olmayan:

Senkop.

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın olmayan:

Palpitasyonlar, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon.

Dermatolojik bozukluklar

Yaygın olmayan:

Kızarıklık, ekzema.

Genel bozukluklar

Yaygın:

Yorgunluk.

Yaygın olmayan:

Zayıflık.

Araştırmalar

Yaygın olmayan:

Kan potasyumu düşmesi, kan potasyumu artışı, kan kalsiyumu artışı, kan üresi artışı, kan lipidleri artışı.

Laboratuvar testleri:

Klinik araştırmalarda, standart laboratuvar parametrelerindeki klinik açıdan önemli değişiklikler nadiren olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazidle bağlantılıdır.

Olmesartan medoksomil/ hidroklorotiyazid tedavisi sırasında ortalama ürik asit, kan üre nitrojeni ve kreatinin değerlerinde küçük artışlar ve ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerinde küçük düşüşler gözlenmiştir.

İçeriğindeki bileşenlerle ilgili ilave bilgiler:

İçeriğindeki bileşenlerden herhangi biriyle daha önce rapor edilen istenmeyen etkiler, olmesartan medoksomil/ hidroklorotiyazid 20 mg/25 mg ile yapılan klinik araştırmalarda gözlenmese 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** ($\geq 1/100$, $< 1/10$); **yaygın olmayan** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); **seyrek** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); **çok seyrek** ($< 1/10000$), ayrı raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek:

Trombositopeni.

Sinir sistemi bozuklukları

Çok seyrek:

Baş dönmesi, baş ağrısı.

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Çok seyrek:

Öksürük.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek:

Karın ağrısı, bulantı, kusma.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok seyrek:

Prürit, ekzantem, kızarıklık. Anjiyonevrotik ödem, alerjik dermatit, yüz ödemi ve ürtiker gibi alerjik koşullar.

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Çok seyrek:

Kas krampı, miyalji.

Renal ve üriner bozukluklar

Çok seyrek:

Akut böbrek bozukluğu ve böbrek yetmezliği (ayrıca Bkz. Araştırmalar).

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları

Çok seyrek:

Asteni, yorgunluk, letarji, kırıklık gibi astenik koşullar.

Araştırmalar

Çok seyrek:

Kan kreatini artışı ve kan üresi artışı gibi anormal böbrek fonksiyonu testleri. Artan karaciğer enzimleri.

Klinik araştırmalar

Çift kör, plasebo kontrollü monoterapi araştırmalarında, tedaviyle ortaya çıkan advers olayların genel insidansı, olmesartan medoksomilde ve plaseboda benzerdi.

Plasebo kontrollü monoterapi araştırmalarında, kesin olarak tedaviyle bağlantılı olan tek advers ilaç reaksiyonu baş dönmesidir (olmesartan medoksomilde %2,5 insidans, plaseboda %0,9 insidans).

Uzun süreli (2 yıl) tedavide, günde bir kez 10-20 mg olmesartan medoksomilde advers olaylara bağlı geri çekilme insidansı %3,7'dir.

Olmesartan medoksomille yapılan bütün klinik araştırmalarda (etkin maddeyle ve yanı sıra plasebo kontrolüyle yapılan araştırmalar dahil), plaseboyla ilgili nedensellik veya insidanstan bağımsız olarak aşağıdaki advers olaylar rapor edilmiştir. Vücut sistemiyle listelenmiş ve aşağıda verilen tanımlamalar kullanılarak sıklık başlıkları altında sıralanmıştır.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın:

Baş dönmesi.

Yaygın olmayan:

Vertigo.

Kardiyovasküler bozukluklar

Seyrek:

Hipotansiyon.

Yaygın olmayan:

Anjino pektoris.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:

Bronşit, öksürük, farenjit, rinit.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Karın ağrısı, diyare, dispepsi, gastroenterit, bulantı.

Dermatolojik bozukluklar

Yaygın olmayan:

Kızarıklık.

Kas iskelet sistemi bozuklukları

Yaygın:

Artirit, sırt ağrısı, iskelet ağrısı.

Böbrek ve üriner bozuklukları

Yaygın:

Hematüri, idrar yolu enfeksiyonu.

Genel bozukluklar

Yaygın:

Göğüs ağrısı, yorgunluk, grip benzeri belirtiler, periferik ödem, ağrı.

Laboratuvar testleri:

Plasebo kontrollü monoterapi araştırmalarında, hipertrigliseridemi ve yüksek kreatinin fosfokinaz için plaseboya nazaran olmesartan medoksomilde biraz daha yüksektir (hipertrigliseridemi için %1,1'e karşı %2,0 ve yüksek kreatinin fosfokinaz için %0,7'ye karşı %1,3).

Olmesartan medoksomille yapılan bütün klinik araştırmalarda (plasebo kontrolsüz araştırmalar dahil) rapor edilen laboratuvar advers olaylar (plaseboya nazaran nedensellik veya insidanstan bağımsız olarak) şunlardır:

Metabolizma bozuklukları

Yaygın:

Yüksek kreatinin fosfokinaz, hipertrigliseridemi, hipertürisemi.

Seyrek:

Hiperkalemi.

Karaciğer bozuklukları

Yaygın:

Karaciğer enzim yükselmesi.

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 bozuklukları

Seyrek:

Lökopeni, nütropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Metabolizma bozuklukları

Yaygın:

Hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipomagnezemi, hipokloremini, hipokalemi ve hiperkalsemi dahil), kolesterol ve trigliserid artışları.

Yaygın olmayan:

Anoreksi.

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek:

Huzursuzluk, depresyon, uyku bozuklukları, apati.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın:

Sersemlik, bilinç bulanıklığı.

Yaygın olmayan:

İştah kaybı.

Seyrek:

Parestezi, konvülsiyonlar.

Duyma ve görme bozuklukları

Yaygın:

Vertigo.

Seyrek:

Ksantopsi, geçici bulanık görme, gözyaşı salgısı azalması,

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın olmayan:

Ortostatik hipotansiyon.

Seyrek:

Kardiyak aritmi, nekroza sebep olan damar iltihabı (vaskülit, deri vaskülit), tromboz, emboli.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**Seyrek:**

Dispne (interstisyel pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıklar**Yaygın:**

Gastrik iritasyon, bulantı, kusma, diyare, kabızlık, meteorizm ve karın ağrısı.

Seyrek:

Pankreatit.

Çok seyrek:

Paralitik ileus.

Karaciğer bozuklukları**Seyrek:**

Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), akut kolesistit.

Dermatolojik bozukluklar**Yaygın olmayan:**

Fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker.

Seyrek:

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

Kas iskelet sistemi bozuklukları**Seyrek:**

Kas spazmı, kas zayıflığı, parez.

Böbrek ve üriner bozukluklar**Seyrek:**

Böbrek bozukluğu, idrarla zorunlu olarak atılan serum maddelerinin (kreatinin, üre) artışı, interstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği.

Üreme sistemi bozuklukları

Seyrek:

Ereksiyon bozukluğu.

Genel bozukluklar

Yaygın:

Zayıflık, baş ağrısı ve yorgunluk.

Seyrek:

Ateş.

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

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 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: C09D A 08

OMETAN PLUS, 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 OMETAN 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 bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılama etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT₁) reseptörlerinin olmesartan tarafından selektif antagonizması, plazma renin seviyelerinde ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar düşüşe yol açar.

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağlı 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 tiyazid diüretiktir. Tiyazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, 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, tiyazid 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. Havuzlanmış plasebo kontrollü araştırmalarda, 20/12,5 mg ve 20/25 mg olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonları, plasebo çıkarıldıktan sonra sırasıyla 12/7 mm Hg ve 16/9 mm Hg'lik ortalama diastolik/sistolik kan basıncı düşüşlerine sebep olmuştur. Yaşın ve cinsiyetin, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisine cevap üzerinde klinik açıdan ilgili bir etkisi olmamıştır.

Olmesartan medoksomil 20 mg monoterapisiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda 12,5 ve 25 mg hidroklorotiyazid uygulaması, 24 saatlik diastolik/sistolik kan basınçlarında, olmesartan medoksomil monoterapi taban çizgisine nazaran, ambülatör kan basıncı izlemesiyle yapılan ölçümlere göre sırasıyla 7/5 mm Hg ve 12/7 mm Hg'lik ilave 20 düşüşlere neden olmuştur. Taban çizgisine nazaran, geleneksel yöntemle yapılan ölçümlere göre ilave ortalama sistolik/diastolik kan basıncı düşüşleri sırasıyla 11/10 mm Hg ve 16/11 mm Hg'ydi.

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).

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/saati (CV, %19) ve karaciğer kan akışına (yaklaşık 90 L/saat) nazaran yavaştı. 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:

Olmkartanın 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:

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

Yaşlılar:

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 karŐılık 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 bađlanmamıŐ olmesartan fraksiyonu sırasıyla %0,26, %0,34 ve %0,41 olmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil deđerlendirilmemiŐtir (Bkz. Kısım 4.2, 4.4).

Karaciğer yetmezliği hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının toksik potansiyeli, sıçanlarda ve köpeklerde 6 aya kadar tekrarlamalı doz oral toksisite araştırmalarında deđerlendirilmiŐtir. Bu sınıftaki diğer tıbbi ürünlerde ise, toksikolojik hedef organ böbrektir. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu fonksiyonel renal deđiŐiklikleri (serum üre nitrojeninde ve serum kreatininde artışlar) artmıŐtur. Yüksek dozajlar, muhtemelen renal bir hemadinamik deđiŐim vasıtasıyla (tübüler hipoksi ve tübüler hücre dejenerasyonuyla 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 düşünölmektedir.

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

Bir olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun kanserojen potansiyeli araŐtırılmamıŐtır, çünkü klinik kullanım koŐullarında iki münferit bileŐen 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

Mikrokristalin selüloz

Düşük substitüe hidroksipropil selüloz

Hidroksipropil selüloz

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil selüloz/Hipromelloz 6 cp

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/Polietilen glikol

Sarı demir oksit(E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

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

Kutuda, Alu-Opa-Pvc/Alu blister ambalajda, 28 ve 84 film tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

e-mail: deva@devaholding.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014 /603

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ