

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 kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan yetişkin 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, ve maksimal antihipertansif etkinin, tedavi başlangıcından yaklaşık 8 hafta sonra görüleceği göz önünde bulundurularak (bkz. Bölüm 5.1) 20 mg olmesartan medoksomille monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir. İçerisindeki her bir bileşenin dozunun 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.

Uygulama sıklığı ve süresi:

OMETAN PLUS günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

OMETAN PLUS günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır. Tablet yeterli miktarda sıvı (örneğin 1 bardak su) ile yutulurken alınmalıdır. Tablet çiğnenmemelidir ve hergün aynı zamanda alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek 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. Bölüm 4.4). OMETAN PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

OMETAN PLUS hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil olup, günlük maksimum doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Diüretiklerle ve/veya diğer antihipertansif ilaçlarla tedavi gören ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan basıncının ve böbrek fonksiyonunun yakın takibi önerilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. OMETAN PLUS ileri derecede karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2), kolestaz ve safra kesesi tıkanıklığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

OMETAN PLUS'ın çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Konu ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalara, erişkinler ile aynı kombinasyon dozu önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, yardımcı maddelerden herhangi birine (bkz. Bölüm 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.
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

- Anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler hacim azalması:

Yoğun diüretik tedavisi, tuz tüketiminin kısıtlanması, 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. Bölüm 4.3). Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≥ 30 ml/dk, < 60 ml/dk) bulunan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, bu gibi hastalarda, OMETAN PLUS dikkatli uygulanmalıdır ve serum potasyum, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazid diüretikle bağlantılı azotemi olabilir. Böbrek yetmezliği gelişimi belirginleştiği takdirde tedavinin gerekliliği yeniden değerlendirilmeli, gerektiğinde diüretik tedavisi sona erdirilmelidir. Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda olmesartan medoksomil / hidroklorotiyazid uygulamasıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır.

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çift blokaj tedavisi kesinlikle gerekli görülürse, bu sadece uzman gözetimi altında olmalıdır ve böbrek fonksiyonlarının, elektrolitlerin ve kan basıncının sık sık yakından izlenmesi gerekir.

ACE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

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 hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bulunan hastalarda OMETAN PLUS kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 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 tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ve oral hipoglisemik ajanların dozaj ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Klinik olarak belirti vermeyen diyabet, tiyazid tedavisi sırasında belirginleşebilir.

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

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. Bölüm 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 en yüksektir (bkz. Bölüm 4.5).

Tersine, OMETAN PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT₁) antagonist etkisinden 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. Bölüm 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretiklerin indüklediği 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. Bölüm 4.5).

Sprue-benzeri enteropati:

Nadir durumlarda, olmesartan alan hastalarda ilaca başladıktan sonra birkaç ay ila yıllar arasında, muhtemelen lokalize gecikmiş hipersensitivite nedeniyle şiddetli, kronik diyare ile kilo kaybı bildirilmiştir. Hastaların intestinal biyopsisi genellikle villöz atrofi gösterir. Bir hasta olmesartan ile tedavi sırasında bu semptomları geliştirirse diğer etiyolojileri hariç bırakın. Başka hiçbir etiyoloji tanımlanmadığında olmesartan medoksomili kesmeyi düşünün. Semptomların kaybolduğu ve sprue benzeri enteropatinin biyopsiyle doğrulandığı durumlarda olmesartan medoksomil ile tedaviye başlanmamalıdır.

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 durumu prevalansının daha yüksek olmasıdır.

Anti-doping test:

Hidroklorotiyazid içermesinden dolayı bu ürün anti-doping testlerinin pozitif çıkmasına neden olabilir.

Gebelik:

Gebelik esnasında anjiyotensin II antagonistlerine başlanmamalıdır. Anjiyotensin II antagonisti ile tedavinin sürdürülmesinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, hamile kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II antagonistleri ile yapılan tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğerleri:

Genel arteriyosklerozda, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı 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 kullanımıyla, sistemik lupus eritematoz şiddetlenmesi veya aktivasyonu rapor edilmiştir.

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat içermektedir. Her bir film tablette 139.10 mg laktoz monohidrat bulunur. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz 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:

Birlikte kullanımı tavsiye edilmez

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 ve

lityumun birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Birlikte kullanımı dikkat gerektirir

Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar:

NSAİİ'ler (yani asetilsalisilik asit (>3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'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 bu ilaçların birlikte uygulanmasına başlanmasını takiben periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Birlikte kullanımı dikkate alınması gerekenler

Amifostin:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

Diğer antihipertansif ajanlar:

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

Aliskiren ile kullanımı:

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR \leq 60 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Alkol, barbitüratlar, narkotik ajanlar ya da antidepresanlar

Ortostatik hipotansiyon potansiyelize olabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımı tavsiye edilmez

ACE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokörleri veya aliskiren:

Klinik çalışma verileri, ACE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya aliskirenin birlikte kullanımı vasıtasıyla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS') çift blokajının, tek RAAS etkili madde kullanımı ile karşılaştırıldığında hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek

fonksiyonlarında azalma (akut böbrek yetmezliği) gibi advers olayların daha yüksek sıklıkta görülmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. bölümler 4.3, 4.4 ve 5.1).

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilgili deneyimler, potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum destekleyici ajanların, potasyum içeren ve sofraya tuzu yerine kullanılan ürünlerin ya da serum potasyum düzeylerini artırabilecek başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE inhibitörleri) bu ilaçla birlikte kullanımının serum potasyum düzeylerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi bir ürün OMETAN PLUS ile birlikte reçete edilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

Safra asidi ayırıcı maddesi kolesevelam hidroklorürün eş zamanlı uygulanması olmesartanın sistemik maruziyetini ve pik plazma konsantrasyonunu azaltır ve $t_{1/2}$ 'yi düşürür. Olmesartan medoksomilin kolesevelam hidroklorürden en az 4 saat önce uygulanması ilaç etkileşim etkisini azaltmıştır. Olmesartan medoksomilin kolesevelam hidroklorür dozundan en az 4 saat önce uygulanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Ek bilgiler:

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 sağlıklı deneklerde uygulanması 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 enzimleri tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmez.

Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:

Birlikte kullanımı tavsiye edilmez

Hidroklorotiyazid'in diğer ilaçları 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 atılımını artırıcı etkisi (bkz. Bölüm 4.4) potansiyelize olabilir. Bu nedenle, bunların birlikte kullanılması önerilmez.

Birlikte kullanımı dikkat gerektirir

Kalsiyum tuzları:

Tiyazid grubu diüretikler, 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.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

Dijital glikozidleri:

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

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

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

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

Non depolarizan iskelet kası gevşeticiler (örneğin tubokurarin):

Hidroklorotiyazid, non depolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyelize edebilir.

Antikolinergik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):

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

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünün dozajının ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 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, sulfinpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürük tıbbi ürünlerin dozlarının ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfinpirazonun dozlarının 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.

Metildopa:

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

Siklosporin:

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

Tetrasiklinler:

Tetrasikliklerin ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, tetrasiklinle indüklenen üre düzeylerinin yükselmesi riskini artırır. Bu etkileşim muhtemelen doksisisiklin için geçerli değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi (bkz. Bölüm 4.3)

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesteri süresince kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı, gebeliğin 2. ve 3. trimesterleri süresince kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Olmesartan medoksomil:

Anjiyotensin II antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesteri boyunca kullanılmaması önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Anjiyotensin II antagonistleri kullanımı gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyet ile ilgili teratojenite riskinin epidemiyolojik kanıtı nihai olmamakla birlikte; az da olsa bir risk artışı göz ardı edilemez. Her ne kadar anjiyotensin II antagonistleriyle ilişkili risk ile ilgili kontrollü epidemiyolojik veri bulunmasa da, bu ilaç sınıfı için benzer riskler söz konusu olabilir. Anjiyotensin reseptör blokör tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, hamile kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II antagonistleri ile yapılan tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II antagonist tedavisinin, insanlarda fetotoksositeye (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramniyoz ve kafatası osifikasyon geriliği) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinde ve sonrasında anjiyotensin II antagonistlerine maruz kalındığında, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrol edilmesi önerilmektedir.

Anneleri anjiyotensin II antagonisti ile tedavi gören bebekler hipotansiyona karşı yakından takip edilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid:

Gebelik döneminde, özellikle de ilk trimesterde hidroklorotiyazid kullanımıyla elde edilen deneyim sınırlıdır. Hayvan araştırmaları yeterli değildir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Farmakolojik etki mekanizması temel alındığında, 2. ve 3. trimesterde hidroklorotiyazid kullanımı fetoplental perfüzyona zarar verebilir: fetüs

ve yeni doğan üzerinde ikterus, elektrolit dengesi bozukluğu ve trombositopeni gibi etkilere neden olabilir.

Plazma volümünde azalma ve plasenta hipoperfüzyonu riski nedeniyle, hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı takdirde, gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ya da preeklampsi için hidroklorotiyazid kullanılmamalıdır.

Diğer tedavilerin kullanılmadığı nadir durumlar haricinde, gebe kadınlardaki esansiyel hipertansiyonun tedavisinde hidroklorotiyazid kullanılmamalıdır

Laktasyon dönemi

Olmesartan medoksomil:

Olmesartan medoksomil kullanımına ilişkin veri olmaması nedeniyle, emzirme döneminde OMETAN PLUS kullanımı önerilmez. Özellikle yenidoğan veya prematüre bebeklerin emzirilmesi sırasında, laktasyon döneminde daha iyi güvenilirlik profiline sahip, alternatif tedaviler kullanılması önerilir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, düşük miktarlarda insan sütüne geçer. Yoğun diürece neden olan yüksek tiyazid dozları süt üretimini inhibe edebilir.

Anne sütüyle beslenme sırasında OMETAN PLUS kullanımı önerilmez. Anne sütüyle beslenme sırasında OMETAN PLUS kullanılması durumunda, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerinde yeterli data yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OMETAN PLUS'ın araba ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede bir etkisi vardır. Antihipertansif tedavi gören hastalarda sersemlik ve bitkinlik hissi oluşabilir, bu reaksiyon verme kabiliyetini zayıflatabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%2.9), sersemlik (%1.9) ve yorgunluk hissidir (%1.0).

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğine yol açabilecek volüm azalmasına neden olabilir veya şiddetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

20/12.5 mg veya 20/25 mg dozlarında 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 reaksiyonların genel sıklığı plasebodakine benzerdi. Advers

reaksiyonlara bağılı 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 reaksiyonların plaseboya göre genel sıklığının 75 yaş ve üzeri hastalarda sersemlik sıklığının biraz artmasına rağmen, yaş (< 65 yaşa karşı ≥ 65 yaş), cinsiyet veya ırkla ilgili olmadığı görülmüştür.

Olmkartan medoksomil ve hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalar, onay sonrası güvenilirlik çalışmaları ve spontan raporlarda görülen advers reaksiyonlar ile ilacın içerdiği etkin maddelerin bilinen güvenilirlik profillerine dayalı advers reaksiyonları aşağıda Tablo 1’de özetlenmiştir.

Aşağıdaki terimler advers reaksiyonları sınıflandırmak için kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$) (yaygın ($\geq 1/100 < 1/10$ arası); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 < 1/100$ arası); seyrek ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$ arası); çok seyrek ($< 1/10.000$).

MedDRA Sistem Sınıfı	Organ	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
			Olmkartan + HCTZ	Olmkartan	HCTZ
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		Tükürük bezi iltihabı			Seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Aplastik anemi			Seyrek
		Kemik iliği depresyonu			Seyrek
		Hemolitik anemi			Seyrek
		Lökopeni			Seyrek
		Nötropeni/Agranülositoz			Seyrek
		Trombositopeni		Yaygın olmayan	Seyrek
Bağıışıklık sistemi hastalıkları		Anaflaktik reaksiyonlar		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi			Yaygın olmayan
		Glikozüri			Yaygın
		Hiperkalsemi			Yaygın
		Hiperkolestrolemi	Yaygın olmayan		Çok yaygın
		Hiperglisemi			Yaygın
		Hiperkalemi		Seyrek	
		Hipertrigliseridemi	Yaygın Olmayan	Yaygın	Çok yaygın
		Hiperürisemi	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok yaygın
		Hipokloremi			Yaygın
		Hipokloremik alkalosis			Çok

				seyrek
	Hipokalemi			Yaygın
	Hipomagnezemi			Yaygın
	Hiponatremi			Yaygın
	Hiperamilazemi			Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Apati			Seyrek
	Depresyon			Seyrek
	Huzursuzluk			Seyrek
	Uyku bozuklukları			Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Konfüzyon			Yaygın
	Konvülsiyon			Seyrek
	Bilinç bozukluğu (örneğin bilinç kaybı gibi)	Seyrek		
	Sersemlik/baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	İştahsızlık			Yaygın Olmayan
	Parestezi			Seyrek
	Postural sersemlik	Yaygın Olmayan		
	Somnolans	Yaygın Olmayan		
	Senkop	Yaygın olmayan		
Göz hastalıkları	Gözyaşı salgısı azalması			Seyrek
	Geçici bulanık görme			Seyrek
	Varolan miyobun kötüleşmesi			Yaygın olmayan
	Ksantopsi			Seyrek
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Seyrek
Kardiyak hastalıklar	Anjina pectoris		Yaygın olmayan	
	Kardiyak aritmi			Seyrek
	Palpitasyonlar	Yaygın olmayan		
Vasküler hastalıklar	Embolizm			Seyrek
	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Nekrotizan damar iltihabı (vaskülit, kütanoz vaskülit)			Seyrek
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan

	Tromboz			Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronşit		Yaygın	
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Dispne			Seyrek
	İnterstisyel pnömoni			Seyrek
	Farenjit		Yaygın	
	Pulmoner ödem			Seyrek
	Respiratuvar distres			Yaygın olmayan
Rinit		Yaygın		
Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Konstipasyon			Yaygın
	Diyare	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Dispepsi	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Gastrik iritasyon			Yaygın
	Gastroenterit		Yaygın	
	Meteorizm			Yaygın
	Bulantı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Pankreatit			Seyrek
	Paralitik ileus			Çok seyrek
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın
	Sprue-benzeri enteropati		Çok seyrek	
Hepato-bilier hastalıklar	Akut kolesistit			Seyrek
	Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)			Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan	
	Anaflaktik cilt reaksiyonları			Seyrek
	Anjiyonörotik ödem	Seyrek	Seyrek	
	Kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar			Seyrek
	Egzama	Yaygın olmayan		
	Eritem			Yaygın

				olmayan
	Eksanitem		Yaygın olmayan	
	Fotosensitivite reaksiyonları			Yaygın olmayan
	Pruritus (kaşıntı)		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan
	Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Lupus eritematozus'un tekrar aktivasyonu			Seyrek
	Toksik epidermal nekroliz			Seyrek
	Ürtiker	Seyrek	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları	Artralji	Yaygın olmayan		
	Artrit		Yaygın	
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Kas spazmı	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Kas zayıflığı			Seyrek
	Miyalji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
	Kol ve bacaklarda ağrı	Yaygın olmayan		
	Parezi			Seyrek
	İskelet ağrısı		Yaygın	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği	Seyrek	Seyrek	
	Hematüri	Yaygın olmayan	Yaygın	
	İnterstisyel nefrit			Seyrek
	Böbrek yetmezliği		Seyrek	
	Böbrek disfonksiyonu			Seyrek
	İdrar yolu disfonksiyonu		Yaygın	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Eretil disfonksiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Göğüs ağrısı	Yaygın	Yaygın	
	Yüzde ödem		Yaygın	

ilişkin hastalıklar			olmayan	
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın	
	Ateş			Seyrek
	İnfluenza benzeri semptomlar		Yaygın	
	Letarji		Seyrek	
	Keyifsizlik	Seyrek	Yaygın olmayan	
	Ağrı		Yaygın	
	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın	
	Güçsüzlük	Yaygın olmayan		
Araştırmalar	Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan		
	Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan		
	Kandaki kalsiyum düzeyinde artış	Yaygın olmayan		
	Kandaki kreatinin düzeyinde artış	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın
	Kandaki kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış		Yaygın	
	Kandaki glukoz düzeyinde artış	Yaygın olmayan		
	Kandaki hematokrit düzeyinde azalma	Seyrek		
	Kandaki hemoglobin düzeyinde azalma	Seyrek		
	Kandaki lipid düzeyinde artış	Yaygın olmayan		
	Kandaki potasyum düzeyinde azalma	Yaygın olmayan		
	Kandaki potasyum düzeyinde artış	Yaygın olmayan		
	Kandaki üre düzeyinde artış	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Kan üresinde azot artışı	Seyrek		
	Kandaki ürik asit düzeyinde artışı	Seyrek		
	Gama glutamil transferaz düzeyinde artış	Yaygın olmayan		
	Hepatik enzimlerde artış		Yaygın	

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin kullanımıyla (zamansal) ilişkili olan az sayıda rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid aşırı dozunun tedavisinin etkileriyle ilgili spesifik bilgiler mevcut değildir. Hasta yakından izlenmeli; tedavi semptomatik 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 derhal tuz ve hacim takviyeleri yapılmalıdır.

Olmesartan doz aşımının en muhtemel belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir, fakat bradikardi de ortaya çıkabilir. Hidroklorotiyazidle doz aşımı, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır. En sık görülen doz aşımı 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

Etki mekanizması / Farmakodinamik etkiler

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 bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılanmasını artırıcı etkisini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT₁) reseptörlerinin olmesartan tarafından selektif blokajı, 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.

Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbuminüri Önleme (ROADMAP) çalışması tip 2 diyabet, normo-albuminüri ve en azından bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan 4447 hastada olmesartan ile tedavinin mikroalbuminüri başlangıcını geciktirip geciktirmeyeceği araştırılmıştır. Ortalama 3.2 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ACE inhibitörleri veya ARB'ler hariç diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Birincil son nokta için çalışma mikroalbuminüri başlangıcına kadar geçen sürede olmesartan lehine anlamlı bir risk azalması göstermiştir. BP farklarının ayarlanmasından sonra bu risk azalması artık istatistiki olarak anlamlı değildir. Olmesartan grubundaki hastaların %8.2'sinde (2160 hastanın 178'i) ve plasebo grubundaki hastaların %9.8'inde (2139 hastanın 210'u) mikroalbuminüri gelişmiştir.

İkincil son noktalarda olmesartan alanlarda 96 (%4.3) hastada ve plasebo alanlarda 94 (%4.2) hastada kardiyovasküler olay meydana gelmiştir. Kardiyovasküler mortalite insidansı plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında olmesartan ile daha yüksekken (15 hasta (%0.7) - 3 hasta (%0.1)), ölümcül olmayan inme (14 hasta (%0.6) - 8 hasta (%0.4)), ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (17 hasta (%0.8) - 26 hasta (%1.2)), kardiyovasküler olmayan mortalite (11 hasta (%0.5) - 12 hasta (%0.5)) için oranlar benzerdir. Olmesartan ile genel mortalite, esas olarak daha yüksek ölümcül kardiyovasküler olayların nedeniyle sayısal olarak artmıştır (26 hasta (%1.2) - 15 hasta (%0.7)).

Diyabetik Nefropatide Son Evre Böbrek Hastalığının İnsidansını Düşüren Olmesartan Çalışması (ORIENT) 577 randomize Japon ve Çin bariz nefropatisi olan tip 2 diyabet hastalarında olmesartanın böbrek ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. Ortalama 3.1 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ACE inhibitörleri dahil diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Olmesartan grubunda 116 hastada (%41.1) ve plasebo grubunda 129 hastada (%45.4) birincil birleşik son nokta (serum kreatinin düzeyinin iki katına çıktığı ilk zamana kadar geçen süre, son evre böbrek hastalığı, tüm nedenlere bağlı ölüm) meydana gelmiştir (HR 0.97 (%95 CI 0.75 – 1.24); p=0.791). Birleşik ikincil kardiyovasküler son nokta olmesartan ile tedavi edilen 40 hastada (%14.2) ve 53 plasebo ile tedavi edilen hastada (%18.7) meydana gelmiştir. Birleşik kardiyovasküler son nokta, olmesartan alan 10 hastaya (%3.5) karşı 3 plasebo alan (%1.1) hastada kardiyovasküler ölüm, 19'a (%6.7) karşı 20 (%7.0) hastada genel mortalite, 8'e (%2.8) karşı 11 (%3.9) hastada ölümcül olmayan inme ve 3'e (%1.1) karşı 7 (%2.5) hastada ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü kapsar.

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 ile 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.

Klinik etkililik ve güvenlik

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'lık monoterapi ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda 12.5 ve 25 mg hidroklorotiyazid uygulaması, 24 saatlik diastolik/sistolik kan basınçlarında, olmesartan medoksomil monoterapi taban çizgisine nazaran, ambulatör kan basıncı izlemesiyle yapılan ölçümlere göre sırasıyla 7/5 mm Hg ve 12/7 mm Hg'lik ilave 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.

Diğer bilgiler:

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (Devam eden Telmisartan Tek başına ve Ramipril Global ile birlikte Son nokta Çalışması) ve VA NEPHRON-D (Gazi İşleri Diyabetlerde Nefropati)) ACE inhibitörünün Anjiyotensin II-reseptör blokörü ile birlikte kullanımını incelemiştir.

ONTARGET kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık geçmişi veya hedef organ hasarı kanıtının eşlik ettiği tip 2 diabetes mellitus olan hastalarla yapılmıştır. VA NEPHRON-D tip 2 diabetes mellituslu ve diyabetik nefropatili hastalarla yapılan bir çalışmadır.

Bu çalışmalar böbrek ve/veya kardiyovasküler sonuçlar veya mortalite üzerinde önemli ve faydalı bir etki göstermezken monoterapiyle karşılaştırıldığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artış gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikler göz önünde tutulursa bu sonuçlar aynı zamanda ACE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri ile de ilgilidir. ACE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri, bu nedenle diyabetik nefropatili olan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Tip 2 Diyabetlerde Kardiyovasküler ve Böbrek Hastalığı Son noktaları Kullanılan Aliskiren Çalışması) standart ACE- inhibitörü veya Anjiyotensin II-reseptör blokörü tedavisine aliskiren eklemenin tip 2 diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalığı veya her ikisi birden olan hastalarda yarattığı faydayı test etmek üzere tasarlanmıştır. Advers sonuç riskinde artış olduğundan çalışma erken bitirilmiştir. Kardiyovasküler ölüm ve inme plasebo grubuna göre aliskiren grubunda sayısal olarak daha siktir ve ilgilenilen advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği) plasebo grubuna göre aliskiren grubunda daha sık rapor edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Olmesartan medoksomil: Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır. 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: Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazidin kombinasyon halinde oral dozundan sonra ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{max}), yaklaşık 1.5 - 2 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Olmesartan medoksomil: Olmesartan plazma proteinine yüksek oranda bağlanır (%99.7), fakat olmesartan ile aynı zamanda uygulanan diğer yüksek oranda bağlı etkin maddeler arasındaki, klinik açıdan önemli proteine bağlanma düzeyindeki etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ile varfarin arasındaki, klinik açıdan önemli bir etkileşimin olmaması ile doğrulanır). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilir. İntravenöz doz uygulamasından sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

Hidroklorotiyazid: Hidroklorotiyazid, plazmada %68 proteine bağlıdır ve görünür dağılım hacmi 0.83–1.14 L/kg'dir.

Biyotransformasyon:

Olmesartan medoksomil: 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. Bölüm 4.3).

Hidroklorotiyazid: Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve değişmeden idrarla atılır.

Eliminasyon:

Olmesartan medoksomil: Olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü, çoklu oral doz uygulamasından sonra 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk 5 dozdan sonra

ulaşmıştır ve 14 gün tekrarlanan doz uygulamasından sonra başka bir akümülyasyon görülmemiştir. Böbreklerden arınma yaklaşık 0.5-0.7 l/saattir ve dozdan bağımsızdır.

Hidroklorotiyazid: 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.

Olmesartan medoksomil/Hidroklorotiyazid: Hidroklorotiyazidin sistemik yararlılığı olmesartan ile birlikte kullanıldığında % 20 düşer. Ancak bu önemsiz düşüş herhangi bir klinik sonuca neden olmaz. Olmesartanın kinetiği, hidroklorotiyazidle birlikte kullanılmaktan etkilenmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

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. Bölüm 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. Bölüm 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. Orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda tekrarlı dozlamadan sonra, olmesartan ortalama EAA değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık %65 daha yüksektir. Olmesartan ortalama C_{max} değerleri, karaciğer yetmezliği olan bireylerde ve sağlıklı bireylerde benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4).

Karaciğer yetmezliği hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

İlaç etkileşimleri

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

40 mg olmesartan medoksomil ve 3750 mg kolesevelam hidroklorürün sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı uygulanması C_{max} değerinde %28 azalma ve olmesartanın EAA'sında %39 azalma ile sonuçlanmıştır. Olmesartan medoksomil kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulandığında C_{max} ve EAA değerlerinde sırasıyla %4 ve %15 azalma olmak üzere daha az etki gözlemlenmiştir. Olmesartanın eliminasyon yarı ömrü eşzamanlı olarak veya kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulanmasına bakılmaksızın %50 - 52 azaltılmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 hemadınamik 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 AT_1 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. Bölüm 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 saklanmalıdır.

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