

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXAP PLUS 40 mg/ 12,5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil	40 mg
Hidroklorotiyazid	12,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....219,284 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bej-açık kahve, oval, film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

OXAP PLUS 40 mg /12,5 mg film tablet sabit doz kombinasyonu, kan basıncı tek başına olmesartan medoksomil 40 mg ile yeterince kontrol altına alınamayan yetişkin hastalarda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

##### *Yetişkinlerde*

OXAP PLUS 40 mg /12,5 mg, kan basıncı tek başına olmesartan medoksomil 40 mg ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

OXAP PLUS 40 mg /25 mg, kan basıncı OXAP PLUS 40/12,5 mg sabit doz kombinasyonu ile yeterli ölçüde kontrol edilemeyen hastalara uygulanabilir.

Uygunluk açısından, ayrı tabletlerden olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid alan hastalar aynı bileşik dozlarını içeren tek tablet OXAP PLUS 40/12,5 mg ve 40/25 mg tablete geçirilebilir.

OXAP PLUS 40 mg/12,5 mg veya 40/25 mg için tavsiye edilen doz günde 1 tablettir.

**Uygulama şekli:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

OXAP PLUS, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, yeterli miktarda sıvı (örneğin 1 bardak su) ile yutularak alınır. Tablet çiğnenmemelidir ve her gün aynı saatte alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler****Böbrek yetmezliği:**

OXAP PLUS şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (kreatin klerensi < 30 mL/dk).

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda maksimum olmesartan medoksomil dozu, bu hasta gruplarında daha yüksek dozların limitli deneyimleri bulunduğundan, günde tek doz 20 mg olmesartan medoksomildir ve periyodik izleme tavsiye edilir. Bu yüzden, OXAP PLUS 40/12.5 mg ve 40/25 mg böbrek yetmezliğinin her evresinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

OXAP PLUS 40/12,5 mg ve 40/25 mg hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 5.2). Karaciğer yetmezliği olan, diüretik ve/veya diğer antihipertansif ajanları alan hastalarda kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilmektedir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde tek doz 10 mg olmesartan medoksomil başlangıç dozu önerilmektedir ve maksimum doz günde tek doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil deneyimi bulunmamaktadır. Bu yüzden, OXAP PLUS 40/12.5 mg ve 40/25 mg orta dereceli ve şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.3, 5.2), ayrıca kolestaz ve safra tıkanıklığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

OXAP PLUS 40/12,5 mg ve 40/25 mg'in çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Konu ile ilgili veri bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üstü):**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

-Etkin maddelere, bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine veya diğer sülfonamid türevli maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) aşırı duyarlılık.

-Böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

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

-Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları (bkz. Bölüm 5.2).

-Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

-OXAP PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

#### 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 OXAP PLUS uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarıldığı diğer koşullar:

Vasküler tonus ve 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 çalışan tek böbreği kanlandıran arterde stenoz bulunan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiğinde şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski yüksektir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:

OXAP PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (kreatinin klerensi < 30 mL/dk.).

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk.) olan hastalarda maksimum olmesartan medoksomil dozu günde tek doz 20 mg olmesartan medoksomildir. Ancak, bu tür hastalarda dikkatlice OXAP PLUS 20 mg /12,5 mg ve 20 mg /25 mg dikkatle uygulanmalıdır ve serum potasyum, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda tiazid diüretikle ilişkili azotemi meydana gelebilir.

Eğer ilerleyici böbrek yetmezliği belirgin hale gelirse, diüretik tedavisinin sona erdirilmesi de düşünülerek tedavinin dikkatle yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Bu yüzden, OXAP PLUS 40 mg /12,5 mg ve 40 mg /25 mg böbrek yetmezliğinin her evresinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Yakın geçmişte böbrek transplantasyonu geçiren hastalara OXAP PLUS uygulanması ile ilgili hiçbir deneyim bulunmamaktadır.

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse, sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Şu anda şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla olmesartan medoksomil deneyimi yoktur. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maksimum doz 20 mg olmesartan medoksomildir.

Ayrıca, karaciğer yetmezliği ve progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazid tedavisi sırasında sıvı ve elektrolit dengesindeki minör değişiklikler hepatik komayı hızlandırabilir. Bu nedenle orta dereceli ve şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra tıkanıklığı olan hastalarda OXAP PLUS 40 mg /12,5 mg ve 40 mg /25 mg kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 5.2). Hafif yetmezliği olan hastalarda kullanım sırasında dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

**Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati:**

Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi, aortik veya mitral stenoz ya da obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati 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 OXAP PLUS kullanımı tavsiye edilmez.

**Metabolik ve endokrin etkileri:**

Tiyazid grubu ilaç tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin veya oral hipoglisemik ajanların dozaj ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 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 bozukluklardır (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 yüksektir (bkz. Bölüm 4.5). Tersine, OXAP PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT<sub>1</sub>) 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 diğerk tıbbi ürünler (örneğin heparin) OXAP PLUS'la birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilecek şekilde idrarla magnezyum atılımını arttırdığı gösterilmiştir.

Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir.

Lityum:

Diğerk anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi, OXAP PLUS ve lityumun eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Sprue-benzeri enteropati:

Nadir durumlarda, olmesartan alan hastalarda ilaca başlandıktan 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 ve başka belirgin bir etiyoloji yoksa olmesartan tedavisi hemen kesilmelidir ve yeniden başlanmamalıdır. Olmesartanı bıraktıktan sonraki haftada diyarede bir iyileşme olmazsa başka bir uzmanın da (örn. gastroenterolog) görüşünün alınması düşünülmelidir.

Koroidal efüzyon, akut miyop ve sekonder açı kapanması glokomu:

Bir sülfonamid türü olan hidroklorotiyazid, görme alanı bozukluğu ile birlikte koroidal efüzyon, kısa süreli akut miyop ve akut açı kapanması glokomu ile sonuçlanan idiyosinkratik bir reaksiyona yol açabilir. Semptomlar, görüş keskinliğinin azalmaya başlaması veya oküler ağrı içerir ve bu semptomlar tipik olarak ilaca başladıktan saatler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Akut açı kapanması glokomu tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına yol açabilir. Primer tedavi, hidroklorotiyazidin mümkün olan en kısa süre içerisinde kesilmesidir. İntraoküler basınç kontrol altına alınamazsa acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Sülfonamid ve penisilin alerjisi geçmişi, akut açı kapanması glokomu gelişimine yönelik bir risk faktörü olabilir.

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni

lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

#### Etnik farklılıklar:

Bütün diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri içeren ürünlerde olduğu gibi, OXAP PLUS'ın kan basıncını düşürme etkisi siyahi hastalarda siyahi olmayan hastalara göre biraz daha düşüktür; bunun muhtemel sebebi de hipertansiyonlu siyahi popülasyonda düşük renin durumu prevelansının daha yüksek oranda görülmesidir.

#### Anti-doping test:

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

#### Gebelik:

Gebelik sırasında anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımı başlatılmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri tedavisinin devamı gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımda kanıtlanmış bir güvenilirlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle tedavi hemen kesilmelidir ve uygun olması durumunda alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### Diğerleri:

Tüm antihipertansif ajanlarla olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncının aşırı düşmesi bir miyokardiyal enfarktüs veya inme ile sonuçlanabilir.

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

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

Bu tıbbi ürün laktoz (inek sütü kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

### OXAP PLUS kombinasyonu ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

#### Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler

### Lityum:

Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve nadiren anjiyotensin II reseptör 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, OXAP PLUS'ın ve lityumun birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekiyorsa, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

### Birlikte kullanımı dikkat gerektirenler

#### Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

#### Non-steroidal antiinflamatuvar 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 antagonistlerinin 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 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 OXAP PLUS'ın kan basıncı düşürücü etkisi artabilir.

#### Alkol, barbitüratlar, narkotik ajanlar ya da antidepresanlar

Ortostatik hipotansiyon potansiyelize olabilir.

### Olmesartan medoksomil ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

#### *Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler*

#### ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokerleri veya aliskiren:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği) gibi advers olaylarla 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 tuz ikame ürünlerinin ya da serum potasyum düzeylerini artırabilecek başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE-inhibitörleri) eşlik eden kullanımının serum potasyum düzeylerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler OXAP PLUS ile birlikte verilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

#### Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam hidroklorürün eş zamanlı uygulanması olmesartanın sistemik etkisini ve doruk plazma konsantrasyonunu düşürür ve  $t^{1/2}$  süresini düşürür. Kolesevelam hidroklorürden en az 4 saat önce olmesartan medoksomil uygulanması ilaç etkileşim etkisini düşürmüştür. Kolesevelam hidroklorür dozundan en az 4 saat önce olmesartan medoksomil uygulanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

#### Ek bilgiler:

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra Olmesartanın biyoyararlanımının bir miktar azaldığı gözlenmiştir.

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

Olmkartan medoksomilin pravastatin ile birlikte uygulanması sağlıklı deneklerde bu bileşenlerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Olmkartan, 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. Olmkartan ile yukarıdaki sitokrom P450 enzimler tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmez.

#### Hidroklorotiyazid ile bağlantılı potansiyel etkileşimler:

##### *Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler*

#### 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 gerektirenler*

#### 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.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

Dijital glikozidleri:

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

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

OXAP 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 tiyoridazin, 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).

Non-depolarizan iskelet kası gevşeticiler (örneğin tübokürarin):

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-blokerler ve diazoksit:

Tiyazidler beta-blokerlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Vazopresör aminler (örneğin noradrenalin):

Vazopresör aminlerin etkisi azalabilir.

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

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerin dozajının ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfipirazonun dozajının artırılması gerekebilir. Bir tiyazidle birlikte uygulanması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

#### Amantadin:

Tiyazidler amantadinin 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 metildopanın 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.

### **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: D

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü kullanmaları gerekmektedir. Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

#### **Gebelik dönemi**

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Olmesartan-hidroklorotiyazid kombinasyonunun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

OXAP PLUS gebelik döneminde kontrendikedir.

#### Olmesartan medoksomil:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri gebelikte 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 bloker tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, 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 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 toksositeye (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:

OXAP PLUS kullanımına ilişkin veri olmaması nedeniyle, emzirme döneminde OXAP 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 OXAP PLUS kullanımı önerilmez. Anne sütüyle beslenme sırasında OXAP PLUS kullanılması durumunda, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

## Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde yeterli veri yoktur.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OXAP PLUS'ın araç 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/hidroklorotiyazid 40 mg/12.5 mg ve 40 mg/25 mg tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%2,9), sersemlik (%1,9) ve yorgunluk hissidir (%1).

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

Olmesartan/hidroklorotiyazid 40 mg/12,5 mg ve 40 mg/25 mg'in güvenilirliği olmesartan medoksomil ile birlikte hidroklorotiyazid alan 3.709 hastanın katıldığı klinik çalışmalarda incelenmiştir.

20 mg/12,5 mg ve 20 mg/25 mg'lık düşük doz yitiliklerindeki sabit doz kombinasyonlu olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid ile rapor edilen diğer advers olaylar, OXAP PLUS 40 mg/12,5 mg ve 40 mg/25 mg ile olası advers reaksiyonlar olabilir.

Olmesartan/hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalar, onay sonrası güvenlilik çalışmaları ve spontan raporlarda görülen advers reaksiyonlar ile ilacın içerdiği etkin maddeler olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazidin bilinen güvenlilik profillerine dayalı advers reaksiyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Aşağıdaki terimler advers reaksiyonları sınıflandırmak için kullanılmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $\leq 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $\leq 1/1,000$ ) ve çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		OLM+HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Tükürük bezi iltihabı			Seyrek
(kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)			Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi	Aplastik anemi			Seyrek

hastalıkları	Kemik iliği depresyonu			Seyrek
	Hemolitik anemi			Seyrek
	Lökopeni			Seyrek
	Nötropeni / Agranülositoz			Seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik reaksiyonlar		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi			Yaygın olmayan
	Glikozüri			Yaygın
	Hiperkalsemi			Yaygın
	Hiperkolesterolemi	Yaygın olmayan		Çok yaygın
	Hiperglisemi			Yaygın
	Hiperkalemi		Seyrek	
	Hipertrigliseridemi	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok yaygın
	Hiperürisemi	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok yaygın
	Hipokloremi			Yaygın
	Hipokloremik alkaloz			Çok seyrek
	Hipokalemi			Yaygın
	Hipomagnezemi			Yaygın
	Hiponatremi			Yaygın
Hiperamilazemi			Yaygın	
Psikiyatrik hastalıklar	Apati			Seyrek
	Depresyon			Seyrek
	Ajitasyon			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 miyopun kötüleşmesi			Yaygın olmayan
	Akut miyop ve akut açı kapanması glokomu			Bilinmiyor
	Koroidal efüzyon			Bilinmiyor
	Ksantopsi			Seyrek
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Seyrek
Kardiyak hastalıklar	Anjina pektoris		Yaygın olmayan	
	Kardiyak aritmi			Seyrek
	Palpitasyonlar	Yaygın olmayan		
Vasküler hastalıklar	Embolizm			Seyrek
	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Nekrotizan damar iltihabı (vaskülit, kütanöz vaskülit)			Seyrek
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Tromboz			Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronşit		Yaygın	
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Dispne			Seyrek
	Interstisyel pnömoni			Seyrek
	Farenjit		Yaygın	
	Pulmoner ödem			Seyrek
	Respiratuvar distres			Yaygın olmayan
	Rinit		Yaygın	
Gastrointestinal	Abdominal ağrı	Yaygın	Yaygın	Yaygın

hastalıklar		olmayan		
	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 (bkz. Bölüm 4.4)		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 eritematozus reaksiyonlar			Seyrek
	Egzama	Yaygın olmayan		
	Eritem			Yaygın olmayan
	Ekzantem		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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	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 enfeksiyonu		Yaygın	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Eretil disfonksiyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Yaygın	Yaygın olmayan	
	Göğüs ağrısı	Yaygın	Yaygın	
	Yüzde ödem		Yaygın olmayan	
	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın	
	Ateş			Seyrek
	İnfluenza benzeri semptomlar		Yaygın	
	Letarji		Seyrek	
	Keyifsizlik	Seyrek	Yaygın olmayan	

	Ağrı		Yaygın	
	Periferel 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 artış	Seyrek		
	Gama glutamil transferaz düzeyinde artış	Yaygın olmayan		
Hepatik enzimlerde artış		Yaygın		

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

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

#### 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) <<http://www.titck.gov.tr>> ; e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

OXAP PLUS'ın doz aşımının tedavisiyle veya 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 doz aşımı belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir, fakat bradikardi de ortaya çıkabilir. Hidroklorotiyazidle aşırı doz, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidratasyonla 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 diyaliz edilebilirliği ile ilgili bir bilgi yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri ve diüretikler

ATC Kodu: C09DA08

Etki mekanizması / Farmakodinamik etkiler

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

Olmesartan medoksomil oral olarak aktif, selektif anjiyotensin II reseptörü (tip AT<sub>1</sub>) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif 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 AT<sub>1</sub> reseptörüne bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılanmasını artırıcı etkisini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT<sub>1</sub>) 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 taşiflaksiye 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, ADE-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. Kan basıncı 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, ADE-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 GA 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 ilişkisi 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 pik etkisi de yaklaşık 4 saat sonra olur, etki ise yaklaşık 6-12 saat devam eder.

Epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki, hidroklorotiyazid monoterapisi ile uzun süreli tedavi kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

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 sistolik/diyastolik 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 düşüşlere neden olmuştur. Taban çizgisine nazaran, geleneksel yöntemle yapılan ölçümlere göre ilave ortalama sistolik/diyastolik kan basıncı düşüşleri sırasıyla 11/10 mm Hg ve 16/11 mm Hg'dir.

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

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40 mg/ 12,5 mg ve 40 mg/ 25 mg sabit doz kombinasyonu 1482 hipertansif hastayı içeren 3 klinik çalışmada incelenmiştir.

Esansiyel hipertansiyonlu birincil etkililik sonlanım noktası oturur haldeki diastolik kan basıncı

düşüşü olan çift kör bir çalışmada olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid 40/12.5 mg kombinasyon tedavisi ile olmesartan medoksomil 40 mg monoterapisinin etkililiği değerlendirilmiştir. 8 haftalık tedavinin ardından, monoterapi grubundaki kan basıncı düşüşü 26,5/15,8 mm Hg olurken kombinasyon grubundaki düşüş 31,9/18,9 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) olmuştur.

İkinci bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile 8 haftalık 40 mg olmesartan medoksomil ile tedavinin ardından yeterince kontrol altına alınamamış hastaların tedavisine hidroklorotiyazid takviyesinin etkililiğini değerlendirildi. Hastalar ikinci bir 8 hafta boyunca 40 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid almaya devam etti ya da sırasıyla 12,5 mg veya 25 mg hidroklorotiyazid takviyesi aldı. Dördüncü bir grup ise 20 mg/12,5 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid-sabit doz kombinasyonu almak üzere randomize edildi.

12,5 mg ya da 25 mg hidroklorotiyazid takviyesi, tek başına 40 mg olmesartan medoksomil tedavisi ile karşılaştırıldığında sistolik/diastolik kan basıncında sırasıyla 5,2/3,4 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) ve 7,4/5,3 mm Hg'lik ( $p < 0,0001$ ) bir düşüş ile sonuçlandı.

20 mg/12,5 mg ve 40 mg/12,5 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu alan hastalar karşılaştırıldığında diastolik kan basıncı düşmesinde 0,9 mm Hg'lik bir fark görülürken sistolik kan basıncının düşmesinde yüksek doz kombinasyonunun lehine 2,6 mm Hg'lik istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu ile görüldü ( $p=0,0255$ ). Gündüz ve gece diastolik ve sistolik kan basıncı verilerindeki 24 saatteki ortalama değişimlere dayanan ambulatuvar kan basıncı ölçümleri (ABPM) konvansiyonel kan basıncı ölçümlerinin bulgularını doğruladı.

Başka bir çift kör, randomize çalışma 20 mg/25 mg ve 40 mg/25 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyon tedavilerinin 8 haftalık 40 mg olmesartan medoksomil tedavisinden sonra yeterince kontrol altına alınamamış kan basıncı üzerinde etkililiklerini karşılaştırdı.

20 mg/25 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu grubundaki 17,1/10,5 mm Hg'lik ve 40 mg/25 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu grubundaki 17,4/11,2 mm Hg'lik başlangıç düzeyleri ile karşılaştırıldığında 8 haftalık bir kombinasyon tedavisinden sonra sistolik/diastolik kan basıncı anlamlı düzeyde düştü. Konvansiyonel kan basıncı ölçümünde iki tedavi grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, bu da Olmesartan medoksomil gibi anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin bilinen sabit doz etkisi ile açıklanabilir.

Ancak, 20 mg/25 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu ile karşılaştırıldığında hem sistolik hem de diastolik kan basıncının ortalama 24 saat boyunca gündüz ve gece ABPM'lerinde klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak önemli 40 mg/25 mg olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonu lehine olan bir fark görüldü.

Olmeseartan medoksomilin ve hidroklorotiyazid'in sabit doz kombinasyonunun antihipertansif etkisi yaş, cinsiyet ya da diyabet durumuna bakmaksızın benzerdi.

Diğer bilgiler:

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II-reseptör blokera kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artış gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri, diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart ADE- inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokera tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ( $\geq 50,000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (GA): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 GA: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR; Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 GA: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için ( $\sim 25.000$  mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için ( $\sim 100.000$  mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır.

Emilim:

Olmesartan medoksomil: Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır. Olmesartan medoksomil gastrointestinal kanaldan absorpsiyon sırasında bağırsak mukozasında ve portal kanda esterazlarla hızla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana 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 ( $C_{maks}$ ), 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 ( $C_{maks}$ ), 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 bağlanan etkin maddelerle arasında, klinik açıdan yer değiştirme 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 oranında proteine bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83–1,14 L/kg'dır.

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. <sup>14</sup>C-etiketli olmesartan medoksomilin tekli oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılır (büyük çoğunluğu, doz uygulamasından sonraki 24 saat içinde) ve radyoaktivitenin geri kalanı feçesle atılır. %25,6 sistemik biyoyararlanıma dayanarak, absorbe edilen olmesartanın hem böbrek (yaklaşık %40), hem de karaciğer-safra yoluyla (yaklaşık %60) atılarak temizlendiği hesaplanabilir. 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 tamamına yakını değişmeden idrarla atılır.

Eliminasyon:

Olmesartan Medoksomil:

Olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü, çoklu oral doz uygulamasından sonra 10- 15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk birkaç 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.

Hidroklorotiyazid:

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

OXAP PLUS: 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 ( $\geq 75$  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, 4.3, 4.4).

Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (30 – 60 mL/dakikalık kreatinin klirensi) maksimum olmesartan medoksomil dozu, günde bir kez 20 mg olmesartan medoksomildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (<30 mL/dakikalık kreatinin klirensi) olmesartan medoksomil kullanımı önerilmemektedir.

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 dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, tekrarlayan dozun ardından, olmesartan ortalama EAA'sı eşleşen sağlıklı kontrollerde yine yaklaşık %65 daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği olan ve inceleme grubundaki sağlıklı kişilerde olmesartan medoksomil ortalama  $C_{maks}$  değerleri benzerdir.

Orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde bir defa 10 mg'lık başlangıç dozu önerilir ve maksimum doz günde bir defa 20 mg'ı aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 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  $C_{maks}$  değerinde %28 azalma ve olmesartanın EAA'sında %39 azalma ile sonuçlanmıştır. Olmesartan medoksomil kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulandığında  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde sırasıyla %4 ve %15 azalma olmak üzere daha az etki gözlemlenmiştir.

Olmeseartanın eliminasyon yarı ömrü eşzamanlı olarak veya kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulanmasına bakılmaksızın %50 - 52 azaltılmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Olmeseartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının toksik potansiyeli, sıçanlarda ve köpeklerde tekrarlamalı doz oral toksisite araştırmaları ile 6 aya kadar değerlendirilmiştir. Bu sınıftaki diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, toksikolojik ana hedef organ böbrektir. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu fonksiyonel renal değişiklikleri (serum üre azotu ve serum kreatininde artışlar) indüklemiştir. Yüksek dozajlar, muhtemelen bir renal hemodinamik değişim vasıtasıyla (tübüler hipoksi ve tübüler hücre dejenerasyonu ile birlikte hipotansiyondan kaynaklanan düşük renal perfüzyon) sıçanların ve köpeklerin böbreklerinde tübüler dejenerasyon ve rejenerasyona sebep olmuştur. Ek olarak olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu sıçanlarda, kırmızı kan hücreleri 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.

Kombine olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid ve yanında münferit bileşenlerin kullanıldığı genotoksikite araştırmaları, klinik açıdan ilgili genotoksik bir aktiviteye ait herhangi bir belirti ortaya koymamıştır.

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

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edilen farelerde veya sıçanlarda teratojeniteye dair kanıt yoktur. Bu sınıf bir tıbbi üründen beklendiği gibi, sıçanlar gestasyon sırasında olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edildiklerinde önemli derecede azalan fetal vücut ağırlıklarıyla kanıtlanan fetal toksisite gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 101, Avicel PH 102)

Hidroksipropilselüloz

Düşük substitüye hidroksipropilselüloz

Anhidrus kolloidal silika (Aerosil 200)

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E 171)

Talk

Sarı demir oksit (E 172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Siyah demir oksit (E 172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

İlgili değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, Al/Al (OPA/Al/PVC ve Al) blisterde, 28 ve 84 tabletli ambalajlar

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Şişli-İstanbul

Tel : (0212) 339 10 00

Faks: (0212) 339 11 99

## **8. RUHSAT NUMARASI**

242/88

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**