

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSETEC 5/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

S-amlodipin	5 mg (6,93 mg S-amlodipin besilat'a eşdeğer)
Olmesartan medoksomil	20,00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz DC	115,87 mg
Kroskarmeloz sodyum	8,00 mg
Lesitin (soya)	0,175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi; olmesartan ya da S-amlodipin (veya amlodipin) monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda endikedir (bkz. bölüm 4.2).

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

OSETEC 5/20 mg, tek başına 5 mg S-amlodipin veya 20 mg olmesartan medoksomil ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda uygulanabilir.

Bileşenlerin monoterapi için kullanılan dozlarının basamaklı titrasyonu, sabit kombinasyona geçmeden önce önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir.

Ayrı tabletlerden olmesartan medoksomil ve S-amlodipin alan hastalara kolaylık için, aynı bileşen dozlarını içeren OSETEC tabletlere geçiş yaptırılabilir.

OSETEC, günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınır (örn. bir bardak su).

Tabletler çiğnenmemelidir ve her gün aynı zamanda alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatin klerensi 20-60 mL/dak) olan hastalardaki maksimum olmesartan medoksomil dozu, bu hasta grubunda daha yüksek dozların sınırlı deneyiminden dolayı, günde bir kez 20 mg olmesartan medoksomil düzeyindedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) olan hastalarda OSETEC kullanımı önerilmemektedir (4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum ve kreatinin seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

OSETEC, hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır (4.4 ve 5.2'ye bakınız).

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil başlangıç dozu önerilir ve maksimum doz günde bir kez 20 mg'ı geçmemelidir. Diüretikler ve/veya diğer antihipertansif ilaçlardan alan ve hepatik bozukluğu bulunan hastalarda, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi tavsiye edilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil kullanımı ile ilgili deneyim yoktur (4.3'e bakınız).

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi amlodipinin de yarı ömrü, karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda uzamıştır ve doz önerileri belirlenmemiştir. OSETEC bundan dolayı bu hastalarda dikkatli olarak uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlarda OSETEC'in etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu hasta grubu için veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Yaşlı hastalar için önerilen dozun değiştirilmesine genellikle ihtiyaç duyulmaz (bkz. bölüm 5.2).

Eğer 40 mg olmesartan medoksomil günlük maksimum dozuna çıkmaya ihtiyaç duyulursa, doz artışı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve kan basıncı yakından takip edilmelidir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerin, dihidropiridin türevlerinin ve diğer yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. bölüm 6.1),
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği ve biliyer obstrüksiyon (bkz. bölüm 5.2).

S-amlodipin bileşeninden dolayı OSETEC aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- Şiddetli hipotansiyon,
- Şok (kardiyojenik şok da dahil olmak üzere),
- Sol ventrikül çıkışının tıkanıklığı (örn. ileri derecede aort stenozu),
- Akut miyokardiyal enfarktüs sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği.

OSETEC 0,175 mg soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipovolemi veya sodyum azalması olan hastalar:

Etkin diüretik tedavisi, diyet ile alınan tuzun kısıtlanması, ishal veya kusma aracılığıyla volüm ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk doz sonrası semptomatik hipotansiyon gelişebilir. OSETEC uygulamasından önce bu durumun düzeltilmesi veya yakın tıbbi takip tedavinin başlangıcında önerilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimülasyonu ile bağlantılı diğer durumlar:

Vasküler tonüsü ve renal fonksiyonu ağırlıklı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi üzerine dayanan hastalarda (örn. ciddi konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu gibi altta yatan bir renal hastalığı olan hastalar), anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi bu sistemi etkileyen diğer ilaçlar ile tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyon gören tek böbreğinin arterinde stenozu olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçlar ile tedavi edildiğinde, ciddi hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artış vardır.

Renal yetmezlik ve böbrek transplantasyonu:

OSETEC renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. OSETEC'in kullanımı ciddi renal yetmezliği olan hastalarda önerilmez (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son-dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <12 mL/dak) OSETEC kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Hepatik yetmezlik:

Amlodipin ve olmesartan medoksomile maruziyet, hepatic yetmezliği olan hastalarda artmıştır (bkz. bölüm 5.2). Hafif ile orta derecede hepatic yetmezliği olan hastalarda OSETEC uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Orta derecede yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil dozu 20 mg'ı geçmemelidir (bkz. bölüm 4.2). OSETEC'in kullanımı ciddi hepatic yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hiperkalemi:

Özellikle renal yetmezlik ve/veya kalp yetmezliği bulunması durumunda, diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, tedavi süresince hiperkalemi gelişebilir (bkz. bölüm 4.5). Risk altındaki hastalarda serum potasyum seviyelerinin yakından izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı olarak potasyum takviyesi, potasyum-tutucu diüretikler, potasyum içeren tuzlar veya potasyum seviyelerini arttırabilen diğer ilaçların (heparin vb.) kullanımında dikkatli kullanım ve potasyum seviyelerinin sık olarak izlenmesi gerekir.

Lityum:

Diğer anjiyotensin-II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, OSETEC ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Aort kapağı veya mitral kapak stenozu; obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

OSETEC'in S-amlodipin bileşeninden dolayı, tüm diğer vazodilatörler ile olduğu gibi, aort kapağı veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati bulunan hastalarda özellikle dikkatli kullanım gereklidir.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm bulunan hastalar genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu aracılığıyla etki eden antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyecektir. Bu nedenle OSETEC'in bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

Kalp yetmezliği:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak duyarlı bireylerde renal fonksiyonda değişiklikler beklenebilir. Renal fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesine dayanabilen ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin-reseptör antagonistleri ile tedavi, oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ve/veya ölüm ile ilişkilendirilir.

İskemik olmayan etiyojolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipinin bir uzun-dönem, plasebo kontrollü çalışmasında (PRAISE-2) plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansında anlamlı fark olmamasına rağmen, amlodipin pulmoner ödem bildiriminde artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Etnik farklılıklar:

Tüm diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile olduğu gibi, OSETEC'in kan basıncı düşürücü etkisi siyah ırktan hastalarda siyah olmayan hastalara kıyasla, muhtemelen siyah hipertansif popülasyonda düşük-renin durumunun daha yüksek prevalansından ötürü olmak üzere daha düşük olabilir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı hastalarda doz arttırmaları dikkatle yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Gebelik:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda

anjyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer:

Antihipertansif ilaçların hepsinde olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı azalması, miyokard infarktüsü veya inme ile sonuçlanabilir.

Laktoz uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 115,87 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

OSETEC her dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

OSETEC kombinasyonu ile ilgili bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Diğer antihipertansif ilaçlar:

OSETEC'in kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçların (örn. alfa blokörler, diüretikler) eş zamanlı kullanımı ile artabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler

Potasyum düzeylerini etkileyen ilaçlar:

Potasyum-tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuzlar veya serum potasyum seviyelerini arttırabilen diğer ilaçların (örn. heparin, ADE inhibitörleri) eş zamanlı kullanımı serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.4). Eğer potasyum seviyelerini etkileyen ilaçlar OSETEC ile birlikte reçetelenecekse potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Lityum:

Lityumun ADE ile ve nadiren olmak üzere anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda serum lityum konsantrasyonlarında geriye döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle OSETEC ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4). OSETEC ve lityumun eşzamanlı kullanımı gerekliyse serum lityum seviyelerinin dikkatli olarak izlenmesi önerilir.

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler

Selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (> 3 g/gün) ve selektif olmayan NSAİİ içeren non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri NSAİİ'ler ile eş zamanlı olarak uygulandığında antihipertansif etkide azalma gerçekleşebilir. Ayrıca anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı renal fonksiyonun kötüleşme riskini arttırabilir ve serum potasyum düzeyinde artışa yol açabilir. Bu nedenle böyle bir eş zamanlı tedavinin başlangıcında renal fonksiyonun izlenmesi ve bunun yanında hastanın yeterli düzeyde sıvı takviyesi önerilir.

Ek bilgi

Antiasid (alüminyum magnezyum hidroksit) ile tedavi sonrası, olmesartanın biyoyararlanımında düşük miktarda azalma gözlenmiştir.

Olmesartan medoksomil, varfarinin farmakokinetik veya farmakodinamik özellikleri veya digoksinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Olmesartan medoksomil ile pravastatinin birlikte uygulanması, sağlıklı deneklerde her iki bileşenin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermemiştir.

Olmesartan, insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde *in vitro* ortamda klinik olarak anlamlı bir inhibitör etki göstermemiştir. Sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde de etki göstermemiştir veya bu etkileri çok düşük düzeyde olmuştur. Olmesartan ve yukarıdaki P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında, klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

S-amlodipin ile bağlantılı etkileşimler:

Diğer ilaçların amlodipin üzerindeki etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:

CYP3A4 inhibitörleri olan eritromisin genç hastalarda ve diltiazemin yaşlı hastalarda kullanımı, amlodipinin plazma konsantrasyonlarında sırasıyla %22 ve %50 oranında artışlara neden olmuştur. Ancak bu bulgunun klinik önemi net değildir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Amlodipinin CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Bununla beraber, bu etkileşimle ilgili bir advers etki bildirilmemiştir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Amlodipinin CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, hipericum perforatum) ile birlikte kullanılması, amlodipinin plazma konsantrasyonlarında düşmeye neden olabilir. Birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Klinik etkileşim çalışmalarında, greyfurt suyu, simetidin, alüminyum/ magnezyum (antiasit) ve sildenafilin amlodipinin farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.

Amlodipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Amlodipinin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerine eklenir.

Klinik etkileşim çalışmalarında, amlodipinin atorvastatin, digoksin, etanol (alkol), varfarin veya siklosporinin farmakokinetikleri üzerinde bir etki göstermediği görülmüştür.

Amlodipinin laboratuvar parametreleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimester C, ikinci ve üçüncü trimester D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe hastalarda OSETEC kullanımı hakkında veri yoktur. Hayvan üreme toksisitesi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Olmesartan medoksomil (OSETEC'in etkin maddesi)

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).

Gebeliğin ilk trimesteri süresince ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin değildir; ancak riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin riski ile ilgili kontrollü epidemiyolojik veri olmasa da bu ilaç sınıfı için de benzer riskler ortaya çıkabilir. Anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisine devam etmenin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterler süresince anjiyotensin II reseptör antagonist ilaç tedavisi maruziyetinin insan fetotoksitesisi (azalmış renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinin gecikmesi) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerine maruziyetin ikinci trimesterden sonra gerçekleşmesi durumunda renal fonksiyon ve kafatasının ultrason incelemeleri önerilir. Anneleri anjiyotensin II reseptör antagonistleri almış olan yenidoğanlar hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bölüm 4.3 ve 4.4'e bakınız).

S-amlodipin (OSETEC'in etkin maddesi)

Maruziyet bulunan sınırlı sayıdaki gebelikler, amlodipin ve diğer kalsiyum reseptör antagonistlerinin fetusun sağlığı üzerine zararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermemektedir. Ancak uzamış bir doğum riski olabilir.

Sonuç olarak OSETEC gebeliğin ilk trimesteri süresince önerilmez ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri süresince kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi (bkz. bölüm 4.3)

Olmesartan, emziren sıçanların sütüne geçer. Ancak olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Amlodipinin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Dihidropiridin tipi benzer kalsiyum kanal blokörleri süte geçer. Emzirme sırasında olmesartan ve amlodipin kullanımı üzerine bir veri olmadığından, bu dönemde OSETEC kullanımı önerilmemektedir ve özellikle yeni doğanlar veya prematüre bebeklerin anne sütüyle beslenmesi süresince, laktasyonda kullanım ile ilgili daha iyi güvenilirlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik ya da klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir. Bu konularda hastalar uyarılmalıdır.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OSETEC araç ve makine kullanımı becerisi üzerine hafif veya orta düzeyde etki gösterebilir. Antihipertansif tedavi alan hastalarda, bazen reaksiyon becerisini etkileyebilen baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı veya bitkinlik ortaya çıkabilir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Amlodipin ve olmesartan medoksomil kombinasyonu tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar periferik ödem (%11.3), baş ağrısı (%5.3) ve baş dönmesidir (%4.5).

Klinik çalışmalar, onay sonrası güvenilirlik çalışmaları ve spontan raporlarda amlodipin ve olmesartan medoksomil kombinasyonunun kullanımı ile ilişkili advers reaksiyonlar ve içerdiği etkin maddelerin (olmesartan medoksomil ve amlodipin) bilinen güvenilirlik profillerine dayalı advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Organ Sistem Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık		
		Olmesartan/Amlodipin kombinasyonu	Olmesartan	Amlodipin
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökositopeni			Çok seyrek
	Trombositopeni		Yaygın olmayan	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyonlar / İlaça aşırı duyarlılık	Seyrek		Çok seyrek
	Anafilaktik reaksiyon		Yaygın olmayan	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperglisemi			Çok seyrek
	Hiperkalemi	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Hipertrigliseridemi		Yaygın	
	Hiperürisemi		Yaygın	
Psikiyatrik hastalıklar	Konfüzyon			Seyrek
	Depresyon			Yaygın olmayan
	Uykusuzluk			Yaygın olmayan
	Huzursuzluk			Yaygın olmayan
	Libidoda düşme	Yaygın olmayan		
	Ruh hali değişiklikleri (anksiyete de dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Disguzi			Yaygın olmayan
	Baş ağrısı	Yaygın	Yaygın	Yaygın (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Hipertoni			Çok seyrek
	Hipoestezi	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Letarji	Yaygın olmayan		
	Parestezi	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan

	Periferik nöropati			Çok seyrek
	Postural baş dönmesi	Yaygın olmayan		
	Uyku bozuklukları			Yaygın olmayan
	Uyku hali			Yaygın
	Senkop	Seyrek		Yaygın olmayan
	Tremor			Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları (diplopi de dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Kulak çınlaması			Yaygın olmayan
	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Kardiyak hastalıklar	Anjina pektoris		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan (anjina pektoris alevlenmeleri de dahil olmak üzere)
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere)			Çok seyrek
	Miyokardiyal enfarktüs			Çok seyrek
	Palpitasyonlar	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Taşikardi	Yaygın olmayan		
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
	Ortostatik hipotansiyon	Yaygın olmayan		
	Ateş basması	Seyrek		Yaygın
	Vaskülit			Çok seyrek

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronşit		Yaygın	
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Çok seyrek
	Dispne	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Farenjit		Yaygın	
	Rinit		Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı		Yaygın	Yaygın
	Barsak alışkanlıklarında değişiklik (diyare ve konstipasyon dahil olmak üzere)			Yaygın olmayan
	Konstipasyon	Yaygın olmayan		
	Diyare	Yaygın olmayan	Yaygın	
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Dispepsi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Gastrit			Çok seyrek
	Gastroenterit		Yaygın	
	Jinjival hiperplazi			Çok seyrek
	Bulantı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Pankreatit			Çok seyrek
	Üst karın ağrısı	Yaygın olmayan		
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Hepato-biliyer hastalıklar	Karaciğer enzimlerinde artma		Yaygın	Çok seyrek (genellikle kolestazla uyumlu)
	Hepatit			Çok seyrek
	Sarılık			Çok seyrek
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Alopesi			Yaygın olmayan
	Anjiyonörotik ödem		Seyrek	Çok seyrek
	Alerjik dermatit		Yaygın olmayan	
	Eritema multiforme			Çok seyrek
	Eksantem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Eksfoliyatif dermatit			Çok seyrek
	Hiperhidroz			Yaygın olmayan
	Fotosensitivite			Çok seyrek
	Kaşıntı		Yaygın	Yaygın

			olmayan	olmayan
	Purpura			Yaygın olmayan
	Quincke ödemi			Çok seyrek
	Deri döküntüleri	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Deride renk değişimi			Yaygın olmayan
	Stevens-Johnson sendromu			Çok seyrek
	Ürtiker	Seyrek	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Ayak bileklerinde şişme			Yaygın
	Artralji			Yaygın olmayan
	Artrit		Yaygın	
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Kas spazmı	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
	Miyalji		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ekstremitelerde ağrı	Yaygın olmayan		
	İskelet ağrısı		Yaygın	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Akut böbrek yetmezliği		Seyrek	
	Hematüri		Yaygın	
	İdrar yapma sıklığında artış			Yaygın olmayan
	İşeme bozuklukları			Yaygın olmayan
	Noktüri			Yaygın olmayan
	Pollaküri	Yaygın olmayan		
	Böbrek yetmezliği		Seyrek	
	İdrar yolu enfeksiyonu		Yaygın	
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Eretil disfonksiyon / impotans	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
	Jinekomasti			Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Göğüs ağrısı		Yaygın	Yaygın olmayan
	Yüzde ödem	Seyrek	Yaygın	

hastalıklar			olmayan	
	Bitkinlik	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Grip benzeri semptomlar		Yaygın	
	Letarji		Seyrek	
	Kırgınlık		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ödem	Yaygın		Yaygın
	Ağrı		Yaygın	Yaygın olmayan
	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın	
	Gode bırakan ödem	Yaygın		
Araştırmalar	Kan kreatinin seviyesinde artma	Yaygın olmayan	Seyrek	
	Kan kreatin fosfokinaz seviyesinde artma		Yaygın	
	Kan potasyum seviyesinde azalma	Yaygın olmayan		
	Kan üre seviyesinde artma		Yaygın	
	Kan ürik asit seviyesinde artma	Yaygın olmayan		
	Gama glutamil transferaz seviyesinde artma	Yaygın olmayan		
	Vücut ağırlığında azalma			Yaygın olmayan
	Vücut ağırlığında artma			Yaygın olmayan

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alınmasıyla geçici olarak ilişkili bir rabdomiyoliz vakası bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

OSETEC'in aşırı dozda kullanımıyla ilgili deneyim yoktur. Olmesartan medoksomil aşırı dozunun en olası etkileri hipotansiyon ve taşikardidir. Eğer parasempatetik (vagal) uyarı gelişmişse bradikardi ile karşılaşılabılır. Amlodipinin aşırı dozunun aşırı periferik vazodilatasyon ile belirgin hipotansiyon ve muhtemelen bir refleks taşikardiye neden olması beklenebilir. Ölümle sonuçlanan şoku da içeren veya buna varan düzeylerde belirgin ve potansiyel olarak uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Tedavi:

Eğer ilaç yakın zamanda alınmışsa gastrik lavaj düşünülebilir. Sağlıklı deneklerde amlodipinin alımından hemen sonra veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür uygulamasının amlodipin emilimini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.

Amlodipin ve olmesartan medoksomil kombinasyonunun aşırı dozuna bağlı olarak görülen klinik olarak anlamlı hipotansiyon, kalp ve akciğer fonksiyonunun yakından izlenmesi, ekstremitelerin vücut seviyesinden yukarı kaldırılması, dolaşan sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesi de dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler sistem desteği gerektirir.

Vasküler tonüsü ve kan basıncını düzeltmek amacıyla kullanımı için kontrendikasyon olmaması şartıyla bir vazokonstriktör ilaç faydalı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokör etkilerinin geriye döndürülmesinde faydalı olabilir.

Amlodipin proteinlere yüksek düzeyde bağlandığından diyalizden fayda sağlama ihtimali düşüktür. Olmesartanın diyaliz edilebilme durumu bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu: C09DB02

Amlodipin/Olmesartan medoksomil kombinasyonu

Etki mekanizması

OSETEC anjiyotensin-II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil ve kalsiyum kanal blokörü olan S-amlodipin besilat bileşiklerinin kombinasyonudur. Bu etkin maddelerin kombinasyonu, her bir bileşenin tek başına sahip olduğundan daha fazla düzeyde kan basıncı düşüşü sağlayan aditif bir antihipertansif etkiye sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sekiz hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü, faktöriyel tasarımlı, 1940 hastanın katıldığı bir çalışmada (%71 beyaz ırk ve %29 beyaz ırktan değil), olmesartan/amlodipin kombinasyonu dozlarının hepsinde uygulanan kombinasyon tedavisi, diyastolik ve sistolik kan basınçlarında monoterapi bileşenlerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşüş sağlamıştır. Sistolik/diyastolik kan basıncındaki ortalama değişim doza bağlıdır: -24/-14

mmHg (20/5 mg kombinasyonu), -25/-16 mmHg (40/5 mg kombinasyonu) ve -30/-19 mmHg (40/10 mg kombinasyonu).

40 mg/5 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonu, oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını 20 mg/5 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonundan 2.5/1.7 mmHg daha fazla düşürmüştür. Benzer şekilde 40 mg/10 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonu oturur pozisyondaki sistolik/diyastolik kan basıncını, 40 mg/5 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonundan 4.7/3.5 mmHg daha fazla düşürmüştür.

Hedeflenen kan basıncına (diyabetik olmayan hastalar için $< 140/90$ mmHg ve diyabetik hastalar için $< 130/80$ mmHg) ulaşan hastaların oranı 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg ve 40 mg/10 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonları için sırasıyla %42.5, %51.0 ve %49.1 olmuştur. Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisinin çoğunluğu genellikle tedavinin ilk 2 haftasında elde edilmiştir.

İkinci bir çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 8 hafta süreyle 20 mg olmesartan medoksomil monoterapisi ile kan basıncı yeterli olarak kontrol altına alınamamış beyaz ırktan hastalarda tedaviye amlodipin eklenmesinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Sadece 20 mg olmesartan medoksomil almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı, ilave 8 haftalık tedavi ile -10.6/-7.8 mmHg düzeyinde azalmıştır. Sekiz hafta için 5 mg amlodipin eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında 16.2/10.6 mmHg düzeyinde bir azalma ile sonuçlanmıştır ($p=0.0006$).

Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için $< 140/90$ mmHg ve diyabetik hastalar için $<130/80$ mmHg) ulaşan hastaların oranı 20/5 mg kombinasyonu için %44.5 iken, 20 mg olmesartan medoksomil için %28.5'tir.

Ayrı bir çalışmada, 8 hafta süreyle 5 mg amlodipin monoterapisi ile kan basınçları yeterli olarak kontrol altına alınamayan beyaz ırktan hastalarda olmesartan medoksomilin çeşitli dozlarının tedaviye eklenmesi değerlendirilmiştir. Sadece 5 mg amlodipin almaya devam eden hastalarda sistolik/diyastolik kan basıncı ilave bir 8 hafta sonrasında -9.9/-5.7 mmHg düzeyinde azalmıştır. 20 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında 15.3/9.3 mmHg düzeyinde azalma ve 40 mg olmesartan medoksomil eklenmesi sistolik/diyastolik kan basıncında -16.7/9.5 mmHg düzeyinde azalma ile sonuçlanmıştır ($p<0.0001$). Kan basıncı hedefine (diyabetik olmayan hastalar için $<140/90$ mmHg ve

diyabetik hastalar için <130/80 mmHg) ulaşan hastaların oranı tek başına amlodipin almaya devam eden grup için %29.9, 20/5 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonu için %53.5 ve 40/5 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonu için %50.5'tir.

Kontrol altında olmayan hipertansif hastalarda orta dozda olmesartan/amlodipin kombinasyon tedavisi ile amlodipin veya olmesartanın en yüksek dozda uygulanan monoterapisinin karşılaştırıldığı randomize veriler mevcut değildir.

Günde bir kez olmesartan/amlodipin kombinasyonunun kan basıncı düşürücü etkisinin, sistolik/diyastolik yanıt için %71 ila %82 vadi-tepe oranları ile, 24 saat doz aralığı ile devam ettiğini doğrulayan üç çalışma gerçekleştirilmiştir ve 24 saat etkinlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ile doğrulanmıştır.

Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun antihipertansif etkisi farklı yaş ve cinsiyetlerde ve de diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında benzerdir.

İki açık etiketli, randomize olmayan uzatma çalışmasında bir yılda hastaların %49- 67'sinde 40/5 mg olmesartan/amlodipin kombinasyonunun kullanımının devam eden etkinliği gösterilmiştir.

Olmesartan medoksomil (OSETEC'in etkin maddesi)

OSETEC'in olmesartan medoksomil bileşeni seçici bir anjiyotensin II tip 1 (AT₁) reseptör antagonistidir. Olmesartan medoksomil hızla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana dönüştürülür. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve hipertansiyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II'nin etkileri vazokonstriksiyon, aldosteronun sentez ve salınımının uyarılması, kardiyak stimülasyon ve sodyumun renal reabsorbsiyonudur. Olmesartan, vasküler düz kas ve adrenal bezi içeren dokulardaki AT₁ reseptörlerine anjiyotensin II'nin bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılayıcı etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynak veya sentezinden bağımsızdır. Olmesartan tarafından anjiyotensin II (AT₁) reseptörlerinin selektif antagonizması, plazma renin seviyeleri ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlar ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar azalma ile sonuçlanır.

Hipertansiyonda olmesartan medoksomil arteriyel kan basıncında doza-bağımlı, uzun-etkili bir azalmaya neden olur. İlk doz hipotansiyonu, uzun dönem tedavi sırasında taşiflaksi veya tedavinin aniden kesilmesi sonrası rebound hipertansiyona dair kanıt görülmemiştir.

Hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanmasını takiben olmesartan medoksomil 24 saat doz aralığı boyunca kan basıncında etkili ve düzgün bir azalma sağlar. Aynı toplam günlük dozda günde bir kez doz uygulaması, kan basıncında günde iki kez doz uygulaması gibi benzer azalmalar sağlamıştır.

Devamlı tedavi ile tedavinin 2. haftasından sonra kan basıncını azaltıcı etkinin önemli bir kısmı görülmesine rağmen, maksimum azalmalara tedavinin başlangıcından 8 hafta sonra ulaşılır.

Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

S-amlodipin (OSETEC'in etkin maddesi)

Amlodipin, kalp ve düz kasa potansiyel-bağımlı L-tipi kanallar aracılığıyla kalsiyum iyonlarının hücre zarından içeriye akışını engelleyen bir kalsiyum kanal blokörüdür. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin hem de dihidropiridin olmayan bağlanma bölgelerine bağlandığını göstermektedir. Amlodipin vasküler düz kas hücrelerine, kardiyak kas hücrelerine kıyasla daha fazla etki göstererek nispeten damar seçicidir. Amlodipinin antihipertansif etkisi, periferik direncin ve dolayısıyla kan basıncının azalmasına neden olan, arteriyel düz kas üzerindeki doğrudan bir gevşetici etkiden ileri gelmektedir.

Rasemik karışım olarak, amlodipin R- ve S-amlodipin izomerlerini içerir, fakat sadece S-amlodipin terapötik etkiye sahiptir; R-amlodipin 1000-kat daha az etkindir. Bu nedenle antihipertansif ve antianjinal etkilerinden S-amlodipin sorumludur, R-amlodipinin ise istenmeyen etkilere yol açtığı düşünülmektedir. 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada R-amlodipinin konsantrasyona bağımlı olarak kinin aracılı mekanizmalarla nitrik oksit (NO) saldığı, S-amlodipinin ise NO salınmasına neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını oluşturan R-amlodipinin NO aracılı venodilasyona yol açtığı ve ilaç ile ilişkili advers etkilerden (periferik ödem, deride eritem ve yüz kızarması) sorumlu olduğu düşünülmektedir. S-amlodipin ve amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve güvenlik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda 2,5 mg S-amlodipinin 5 mg amlodipin ile emilim ve eliminasyon açısından biyoeşdeğer olduğu, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadığı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Hipertansif hastalarda amlodipin arteriyel kan basıncında doz-bağımlı, uzun-sürelili bir azalmaya neden olur. Uzun dönem tedavi süresince ilk-doz hipotansiyonu ve taşiflaksi veya tedavinin ani kesilmesi sonrası rebound hipertansiyon kanıtı yoktur.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulamasını takiben amlodipin sırt üstü yatma, oturma ve ayakta durma pozisyonlarında kan basıncında etkili bir azalma sağlar. Amlodipinin kronik kullanımı kalp hızı ve plazma katekolamin düzeyinde anlamlı değişiklikler ile ilişkili değildir. Normal renal fonksiyonu olan hipertansif hastalarda amlodipinin terapötik dozları, renal vasküler direnci azaltır ve filtrasyon fraksiyonu değişimine veya proteinüriye neden olmadan glomerüler filtrasyon hızını ve etkili renal plazma akımını artırır.

Kalp yetmezliği olan hastalarla yapılmış hemodinamik çalışmalar ve NYHA sınıfı II-IV kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz testlerine dayalı klinik çalışmalarda amlodipinin egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyonu ve klinik işaretler ve semptomlar ile ölçülen herhangi bir klinik gerilemeye yol açmadığı bulunmuştur.

NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan ve digoksin, diüretikler ve ADE inhibitörleri kullanan hastalarla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE) amlodipinin kalp yetmezliği hastalarında mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskini arttırmadığı gösterilmiştir.

Altta yatan iskemik hastalıkla ilgili bir klinik semptomu veya objektif bulgusu olmayan ve sabit dozlarda ADE inhibitörleri, dijitaller ve diüretikler kullanan NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun dönemli plasebo kontrollü izlem çalışmasına (PRAISE-2), amlodipinin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu popülasyonda amlodipin, plaseboya kıyasla kalp yetmezliğinin kötüleşmesi insidansında belirgin bir fark sergilemezken, artan pulmoner ödem raporlarıyla ilişkili bulunmuştur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amlodipin/Olmesartan medoksomil kombinasyonu

Olmesartan/amlodipin kombinasyonunun oral alımını takiben olmesartan ve amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 1.5-2 saat ve 6-8 saatte ulaşılır. Her iki etken maddenin emiliminin hızı ve miktarı, her iki etken maddenin ayrı tabletler halinde alımını takiben emilimin hızı ve miktarına eşdeğerdir. Yiyecekler olmesartan/amlodipin kombinasyonundaki etkin maddelerin biyoyararlanımını etkilemez.

Olmesartan medoksomil (OSETEC'in etkin maddesi)

Emilim:

Olmesartan medoksomil bir önilaçtır. Gastrointestinal sistemden emilimi sırasında barsak mukozasında ve portal kandaki esterazlar aracılığıyla hızlıca aktif metaboliti olan olmesartana çevrilir. Plazma veya dışkıda bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış yan zincir medoksomil türevleri saptanmamıştır. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25.6'dır.

Olmesartan medoksomilin oral doz alımından sonra yaklaşık 2 saat içerisinde olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılır ve tek oral dozları yaklaşık 80 mg'a arttırma ile olmesartanın plazma konsantrasyonları neredeyse lineer olarak artar.

Yiyeceklerin olmesartanın biyoyararlanımı üzerine minimal etkisi olmuştur ve bu sebeple olmesartan medoksomil yiyeceklerle veya yiyecekler olmaksızın alınabilir.

Olmesartanın farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak cinsiyet-ilişkili farklılıklar gözlenmemiştir.

Dağılım:

Olmesartan plazma proteinlerine yüksek derecede (%99.7) bağlanır. Ancak olmesartan ve beraberinde verilen diğer plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan etkin maddelerin arasında klinik olarak anlamlı protein bağlanma yer değişim etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ve varfarin arasında klinik olarak anlamlı etkileşimin olmaması ile doğrulandığı gibi). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması göz ardı edilebilir. İntravenöz uygulama sonrası ortalama dağılım hacmi düşüktür (16-29 L).

Biyotransformasyon:

Olmesartanın total plazma klerensi tipik olarak 1.3 L/s (CV, %19)'tir ve hepatic kan akımına kıyasla nispeten yavaştır (ca 90 L/s).

¹⁴C işaretli olmesartan medoksomilin tek bir oral dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin %10-%16'sı idrarla atılmıştır (büyük çoğunluk doz uygulamasının 24 saat içerisinde) ve kalan geri kazanılan radyoaktivite dışkıyla atılmıştır. %25.6'nın sistemik biyoyararlanımına dayanarak, emilen olmesartanın hem renal atılım (yaklaşık %40) hem de hepatobiliyer atılım (yaklaşık %60) ile temizlendiği hesaplanabilir. Geri kazanılan tüm radyoaktivite olmesartan olarak saptanmıştır. Başka anlamlı metabolit saptanmamıştır. Olmesartanın enterohepatik geri

kazanımı minimaldir. Olmesartanın büyük bir oranı biliyer yol ile atıldığından dolayı biliyer tıkanıklığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Eliminasyon:

Çoklu oral doz sonrası olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 10 ve 15 saat arasındadır. Kararlı duruma ilk birkaç dozdan sonra erişilir ve tekrarlanan doz uygulamasının 14. gününden sonra ilave birikim açık değildir. Renal klerens yaklaşık olarak 0.5-0.7 L/s'dir ve dozdan bağımsızdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

S-amlodipin (OSETEC'in etkin maddesi)

Randomize, açık etiketli, iki evreli, çaprazlama çalışmada 5 mg S-amlodipin ile 10 mg amlodipinin farmakokinetik özellikleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı erkek gönüllülerde yürütülen bu çalışmada S-amlodipinin plazma konsantrasyon-zaman profilleri her iki formülasyonda da benzer bulunmuştur. İki formülasyon arasında ortalama (SS: Standart Sapma) EAA değerleri (referans formülasyon 175,3 (45,1) ng×sa/ml'e karşılık test formülasyon 161,7 (43,8) ng×sa/ml) açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca iki formülasyonda S-amlodipin klerensinde de anlamlı fark görülmemiştir.

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulamasından sonra, amlodipin yavaş olarak gastrointestinal sistemden emilir. Amlodipinin emilimi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez. Değişmemiş bileşiğin mutlak biyoyararlanımı %64-%80 olarak tahmin edilmiştir.

Dağılım:

Doruk plazma seviyelerine doz sonrası 6 ila 12 saatte erişilir. Dağılım hacmi yaklaşık 20 L/kg'dir. Amlodipinin pKa'sı 8.6'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı in vitro koşullarda yaklaşık olarak %98'dir.

Biyotransformasyon:

Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'den 50 saate değişir. Kararlı-durum plazma seviyelerine 7-8 ardışık günden sonra erişilir. Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

Eliminasyon:

Yaklaşık %10'u değişmemiş amlodipin formunda olmak üzere uygulanan dozun yaklaşık olarak %60'ı idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar (18 yaş altı):

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

Hipertansif hastalarda, daha genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında, kararlı durumdaki olmesartan EAA yaşlı hastalarda (65-75 yaş) yaklaşık %35 ve çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık %44 artar (bkz. bölüm 4.2). Bu durum bu hasta grubunda en azından kısmen olmak üzere renal fonksiyonda ortalama bir azalmayla ilgili olabilir. Ancak doz arttırırken dikkat edilmesi gerekse de yaşlı hastalar için önerilen doz rejimi aynıdır.

Amlodipinin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlı ve genç hastalar arasında benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi düşük olma eğilimindedir ve bu EAA ve eliminasyon yarı ömrünün artmasına yol açar. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrü bu yaş grubunda beklendiği gibi artmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Renal bozukluğu olan hastalarda kararlı durumdaki olmesartan EAA'sı, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %62, %82 ve %179 artmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir. Maddenin %10'u değişmemiş olarak idrarla atılır. Amlodipinin plazma konsantrasyonlarındaki değişimler renal yetmezliğin derecesi ile ilişkili değildir. Bu hastalarda amlodipin normal dozda uygulanabilir. Amlodipin diyalize edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

Tek oral uygulama sonrası olmesartan EAA değerleri, karşılık olan eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %6 ve %65 daha yüksekti. Doz uygulaması sonrası 2. saatte olmesartanın bağlı olmayan kısmı, sağlıklı deneklerde, hafif derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ve orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %0.26, %0.34 ve %0.41 oranlarındaydı. Tekrarlanmış doz uygulamasını takiben orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda ortalama EAA, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden yine yaklaşık %65 oranında daha yüksekti. Olmesartan ortalama C_{maks} değerleri hepatik bozukluğu olanlarda ve sağlıklı deneklerde benzerdi. Olmesartan medoksomil şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Bozulmuş hepatik fonksiyonu olan hastalarda amlodipin klerensinin azalması ve yarı ömrün uzaması EAA'da yaklaşık %40-%60'lık bir artış ile sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3.Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Amlodipin/Olmesartan medoksomil kombinasyonu

Amlodipin ve olmesartan medoksomilin klinik dışı toksisite profiline dayanarak kombinasyonlar için herhangi bir şiddetlenen toksisite beklenmemektedir. Çünkü her maddenin farklı hedefleri vardır (örneğin olmesartan medoksomil için böbrekler, amlodipin için kalp).

Amlodipin ve olmesartan medoksomilin kombinasyon olarak sıçanlarda ağızdan üç ay boyunca verildiği tekrarlı doz çalışmasında şu değişimler gözlenmiştir: Kırmızı kan hücresi sayımı ile ilgili parametrelerde azalmalar ve böbrek değişimleri ki bu iki değişim olmesartan medoksomil bileşeni ile tetiklenebilir; bağırsaklarda (ileum ve kalın bağırsakta yaygın mukozal kalınlaşma ve luminal dilatasyon), adrenal bezlerde değişiklikler (glomerular kortikal hücrelerde hipertrofi ve fasikuler kortikal hücrelerde vakuolasyon), amlodipin bileşeni ile tetiklenebilen meme bezi kanallarında hipertrofi. Bu değişimler bireysel ajanların daha önceden belirtilmiş olan ve mevcut durumdaki toksisitesi ile veya yeni oluşmuş toksisite ile büyümemiştir. Toksikolojik açıdan sinerjik etkiler gözlenmemiştir.

Olmesartan medoksomil (OSETEC'in etkin maddesi)

Sıçanlar ve köpeklerde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil diğer AT_1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: Artmış kan üre (BUN) ve kreatinin düzeyi; kalp ağırlığında azalma; kırmızı hücre parametrelerinde

azalma (eritrositler, hemoglobin, hematokrit); renal hasarın histolojik endikasyonları (renal epitelin rejeneratif lezyonları, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu advers etkiler ayrıca diğer AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda da gerçekleşmiştir ve sodyum klorürün eşzamanlı olarak oral yolla uygulanması ile azaltılabilir. Her iki türde artmış plazma renin aktivitesi ve böbreğin juksta glomerüler hücrelerinin hipertrofi/hiperplazisi gözlenmiştir. ADE inhibitörleri sınıfının ve diğer AT₁ reseptör antagonistlerinin tipik bir etkisi olan bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı görünmemektedir.

Diğer AT₁ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, olmesartan medoksomilin *in vitro* olarak hücre kültürlerindeki kromozom kırılmalarının görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Olmesartan medoksomilin 2000 mg/kg'a kadar yükselen dozlarda ağızdan alımının *in vivo* olarak ilişkili bir etkisi gözlenmemiştir. Detaylı genotoksisite deneme programından gelen toplam veri olmesartanın klinik kullanımındaki durumlar altında genotoksik etkiler sağlamanın ihtimalinin bulunmadığını ortaya koymuştur.

Sıçanlarda yapılan iki yıllık bir çalışmada ve transgenik farelerin kullanıldığı altı aylık iki karsinojenik etki çalışmasında, olmesartan medoksomilin karsinojenik olmadığı gösterilmiştir.

Sıçanlardaki üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertilitiyi etkilememiştir ve teratojenik bir etki kanıtı bulunmamıştır. Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle ortak olarak olmesartan medoksomile maruziyet sonrası döllerin sağkalımı azalmıştır ve geç gebelik ve laktasyonda dişilerin maruziyeti sonrası böbreklerin pelvik dilatasyonu görülmüştür. Diğer antihipertansifler ile ortak olarak olmesartan medoksomilin gebe tavşanlara, gebe sıçanlara kıyasla, daha toksik olduğu gösterilmiştir ancak fetotoksik bir etkinin göstergesi yoktur.

S-amlodipin (OSETEC'in etkin maddesi)

Amlodipin ile yapılmış güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara göre klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Sıçanlarda üreme ile ilgili hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda gecikmiş doğum, zor doğum ve bozulmuş fetal ve yavru sağkalımı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz DC

Kroskarmelloz sodyum

Hidroksi propilmetil selüloz E5

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 White [Titanyum dioksit (E171), talk, makrogol/PEG3350, lesitin (soya)(E322)]

6.2.Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

OSETEC, 30 ve 90 film kaplı tablet, Alü/Alü blister ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

255/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ