

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSARTEC 10 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Olmesartan medoksomil 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 56.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz veya hemen hemen beyaz, her iki yüzü çentiksiz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

OSARTEC önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Kan basıncı bu dozla yeterli ölçüde kontrol edilemeyen hastalarda OSARTEC dozu, optimal bir doz olarak günde bir kez 20 mg'a yükseltilebilir. Kan basıncında ek bir azaltma gerekiyorsa olmesartan medoksomil dozu günde maksimum 40 mg'a artırılabilir veya hidroklorotiazid tedavisi eklenebilir.

OSARTEC'in antihipertansif etkisi esas olarak tedavinin başlangıcından itibaren iki hafta içinde ortaya çıkar ve tedavinin başlangıcından itibaren 8 haftada maksimuma ulaşır. Bu durum, bir hastanın doz rejimi değiştirilmeden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film kaplı tabletin, gıdalla birlikte veya gıda olmaksızın her gün aynı zamanda, örneğin sabah kahvaltısında alınması önerilir. Tablet yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınmalıdır (örneğin 1 bardak su). Tablet çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 20-60 mL/dak), daha yüksek dozajlara ilişkin sınırlı deneyim olması nedeniyle maksimum doz, her gün 20 mg olmesartan medoksomildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 20 mL/dak), sadece sınırlı deneyim olduğu için olmesartan medoksomil kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için tavsiye edilen dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda, başlangıç dozu olarak günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil önerilmektedir ve günlük maksimum doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Diüretik ve/veya diğer antihipertansif maddeler alan karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan basıncının ve böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir. İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hasta grubunda kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Olmesartan medoksomil safra kesesi tıkanıklığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenilirlik ve etkililik verilerinin olmayışı nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda genel olarak doz ayarlaması gerekmez (renal yetmezlikteki doz önerileri için bkz. bölüm 4.2). Dozun günlük maksimum doz olan 40 mg'a yükseltilmesi gereken durumlarda, kan basıncı yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

-Etkin maddeye veya ilacın diğer bileşenlerinden birine aşırı duyarlılık.

-Gebelik.

-Safra kanalı obstrüksiyonu.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler hacmin azalması:

Kuvvetli diüretik tedavi, gıdayla alınan tuzda kısıtlama, diyare veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyumda azalma olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Olmesartan medoksomil uygulanmadan önce bu gibi durumlar düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimülasyonu ile ilgili diğer hastalıklar:

Vasküler tonüs ve renal fonksiyonun ağırlıkla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olduğu hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenoz dahil, altda daha önceden renal hastalığı var olan hastalarda), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi,

hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Benzer etkilerin olasılığı, anjiyotensin II reseptör antagonistleri için hariç bırakılamaz.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenoza hastalar veya çalışan tek böbreğinde arter stenoza olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiklerinde artan şiddetli bir hipotansiyon ve renal yetmezlik riski vardır.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olmesartan medoksomil kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) olmesartan medoksomil kullanımı önerilmez(bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Kısa bir süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (yani, kreatinin klerensi < 12 mg/dak) olmesartan medoksomil uygulanmasına ilişkin hiçbir deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiçbir deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hasta grubunda olmesartan medoksomilin kullanılması önerilmemektedir (hafif ile orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız).

Hiperkalemi:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ilaçların kullanımı hiperkalemiye neden olabilir.

Yaşlılarda, böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda, potasyum seviyelerini yükselten diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi olan ve/veya araya başka hastalıklar giren hastalarda bazen ölümcül olabilen risk artış göstermektedir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımına karar vermeden önce, fayda-risk oranı değerlendirilmeli ve diğer alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır. (ayrıca bkz. "Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin çift blokajı (RRAS)").

Hiperkalemi için göz önünde bulundurulması gereken ana risk faktörleri şunlardır:

- Diyabet, böbrek yetmezliği, yaş (> 70 yaş)

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ve/veya potasyum takviyelerini etkileyen, bir veya birden fazla diğer tıbbi ilaçların birlikte kullanılması. Bazı tıbbi ürünler veya tıbbi ürünlerin ait olduğu terapötik sınıf hiperkalemiyi tetikleyebilir: potasyum içeren tuz ikame ürünleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, NSAİİ'lar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil), heparin, immünosüpresör olarak siklosporin, takrolimus veya trimetoprim.

- Başta dehidratasyon, akut kardiyak dekompanasyon, metabolik asidoz, böbrek yetmezliğinin ağırlaşması, böbrek fonksiyonunun aniden kötüleşmesi (örn.enfeksiyon hastalıklar), hücresel liziz (örn. akut uzuv iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma) olmak üzere araya giren başka hastalıklar.

Riskli hastalarda serum potasyum seviyesinin yakından takip edilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5).

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor

edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

Lityum:

Diğer anjiyotensin-II reseptör antagonistleriyle olduğu gibi lityum ve olmesartan medoksomil kombinasyonu önerilmez.

Aort veya mitral kapak stenozu; obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati:

Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati hastalarında özel dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm hastaları, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etkili olan antihipertansif ilaçlara genellikle cevap vermeyeceklerdir. Bu nedenle bu gibi hastalarda olmesartan medoksomil kullanımı önerilmemektedir.

Sprue-benzeri enteropati:

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

Etnik farklılıklar:

Diğer anjiyotensin II antagonistleriyle olduğu gibi, muhtemelen, düşük-renin seviyelerinin siyah hipertansif popülasyonda daha yüksek bir prevalansı olması nedeniyle siyah olmayan hastalara nazaran siyah hastalarda olmesartan medoksomilin kan basıncını düşürme etkisi bir miktar daha azdır.

Gebelik:

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

Diğer:

Herhangi bir antihipertansif ajanla olduğu gibi iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olanlarda aşırı kan basıncı düşmesi bir miyokard enfarktüsü veya felçle sonuçlanabilir.

Bu ilaç laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yalnızca yetişkinlerde etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Diğer tıbbi ürünlerin olmesartan medoksomil üzerindeki etkileri:

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Olmesartan medoksomilin kan basıncını düşürücü etkisi, diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılmasıyla artabilir.

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

Klinik çalışma verileri, ACE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya aliskirenin birlikte kullanımı vasıtasıyla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS') çift blokajının, tek RAAS etkili madde kullanımı ile karşılaştırıldığında hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında azalma (akut böbrek yetmezliği) gibi advers olayların daha yüksek sıklıkta görülmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. bölümler 4.3, 4.4 ve 5.1).

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

Potasyum takviyeleri veya potasyum tutucu diüretikler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla elde edilen deneyim bazında potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikame ürünleri veya serum potasyum seviyelerini artırabilen diğer ilaçlarla (örn. heparin) birlikte kullanım, serum potasyumunda artışlara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle bu gibi ilaçların birlikte kullanımı önerilmez.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'lar):

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'lar) (>3 g/gün dozlarında asetilsalisilik asit ve COX-2 inhibitörleri dahil) ve anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, glomerüler filtrasyonu azaltarak sinerjistik olarak hareket edebilirler. NSAİİ'lar ve anjiyotensin II antagonistlerinin birlikte kullanımıyla, akut böbrek yetmezliği riski meydana gelir. Tedavinin başlangıcında hastanın böbrek fonksiyonunun izlenmesi kadar hastanın düzenli hidrasyonu da önerilmelidir.

Ayrıca birlikte uygulanmaları, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin etkinliğinde kısmi bir kayba yol açarak bunların antihipertansif etkisini azaltabilir.

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

40 mg olmesartan medoksomil ve 3750 mg kolesevelam hidroklorürün sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı uygulanması C_{max} değerinde %28 azalma ve olmesartanın AUC'sinde %39 azalma ile sonuçlanmıştır. Olmesartan medoksomil kolesevelam hidroklorürden 4 saat önce uygulandığında C_{max} ve AUC değerlerinde sırasıyla %4 ve %15 azalma olmak üzere daha az etki gözlemlenmiştir.

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

Diğer bileşikler:

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra olmesartanın biyoyararlanımında makul bir azalma gözlenmiştir. Varfarin ve digoksinle birlikte uygulanmasının olmesartanın farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi yoktur.

Olmesartan medoksomilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

Lityum:

Lityum ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistlerinin birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri döndürülebilir yükselmeler ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle olmesartan medoksomil ve lityumun kombinasyon halinde kullanılması önerilmez. Kombinasyonun kullanılmasının gerekli olduğu kanıtlanırsa serum lityum seviyesinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Diğer bileşikler:

Sağlıklı deneklerdeki spesifik klinik çalışmalarda araştırılmış bileşikler arasında varfarin, digoksin, bir antasit (magnezyum alüminyum hidroksit), hidroklorotiazid ve pravastatin bulunmaktadır. Klinik olarak önemli hiçbir etkileşim gözlenmemiştir ve özellikle varfarinin farmakodinamiği ve digoksinin farmakokinetiği üzerine olmesartan medoksomilin anlamlı hiçbir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Olmesartanın *in vitro* olarak insan sitokrom P450 enzimleri 1A 1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir inhibitör etkisi olmamış ve sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde minimum indükleyici etkisi olmuş veya hiç etkisi olmamıştır. Bu nedenle bilinen sitokrom P450 enzimi inhibitörleri ve indükleyicileriyle *in vivo* etkileşim araştırmaları yapılmamıştır ve olmesartanla yukarıdaki sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşim beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesteri süresince kullanılmaması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanımı gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesteri esnasında teratojenisite riski ve ardından ACE inhibitörlerine maruz kalmayla ilgili epidemiyolojik belirti kati olmamakla birlikte az oranda bir risk artışı göz ardı edilemez. Anjiyotensin II antagonistleriyle ilgili kontrollü bir epidemiyolojik veri bulunmamakla

birlikte bu ilaç sınıfı için benzer riskler söz konusu olabilir. Sürekli anjiyotensin reseptör blokör tedavisinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, hamile kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II antagonistleri ile yapılan tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri sırasında anjiyotensin II antagonist tedavisinin, insan fetotoksitesine (düşük böbrek fonksiyonu, oligohidramnios ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (bkz. ayrıca bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

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

Anneleri anjiyotensin II antagonistleri alan bebekler hipotansiyona karşı yakından takip edilmelidir (bkz. Ayrıca bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Olmesartan, emziren sıçanların sütüne geçmektedir fakat insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Olmesartan kullanımı sırasında emzirmeye ilgili bilgi bulunmadığından olmesartan önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da preterm bebek emziriliyorsa güvenlik profiline daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlarda üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertilitiyi etkilememiştir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

OSARTEC'in araba ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede bir etkisi vardır. Antihipertansif olarak tedavi gören hastalarda sersemlik ve bitkinlik hissi oluşabileceğinden reaksiyon vermeyi zayıflatabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Olmesartan medoksomil tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%7.7), influenza benzeri semptomlar (%4.0) ve sersemlik hissidir (%3.7).

Plasebo-kontrollü monoterapi araştırmalarında tedaviyle kesin olarak ilgili tek yan etki sersemlik hissidir (bu durumda insidans olmesartan medoksomille %2.5 ve plaseboyla %0.9).

Olmesartan medoksomille izlenen hipertrigliseridemi (%2.0 vs. ve yüksek kreatin fosfokinaz (%1.3 vs. %0.7) insidanslarının da plaseboya kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Klinik araştırmalar, ruhsat sonrası güvenlilik çalışmaları ve spontan bildirimlerde OSARTEC ile izlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Advers reaksiyonların sıklığının sınıflandırılması için aşağıdaki terminoloji 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 ($< 1/10.000$).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik reaksiyon	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipertrigliseridemi	Yaygın
	Hiperürisemi	Yaygın
	Hiperkalemi	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik hissi	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Anjina pectoris	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronşit	Yaygın
	Farenjit	Yaygın
	Öksürük	Yaygın
	Rinit	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Gastroenterit	Yaygın
	Diyare	Yaygın
	Karın ağrısı	Yaygın
	Bulantı	Yaygın
	Dispepsi	Yaygın
	Kusma	Yaygın olmayan
	Sprue-benzeri enteropati	Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Egzantem	Yaygın olmayan
	Alerjik dermatit	Yaygın olmayan
	Ürtiker	Yaygın olmayan
	Döküntü	Yaygın olmayan
	Pruritus (kaşıntı)	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artrit	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın
	İskelet ağrısı	Yaygın
	Miyalji (kas ağrısı)	Yaygın olmayan
	Kas spazmı	Seyrek

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Hematüri	Yaygın
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın
	Akut böbrek yetmezliği	Seyrek
	Böbrek yetmezliği	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı	Yaygın
	Göğüs ağrısı	Yaygın
	Periferik ödem	Yaygın
	İnfluenza benzeri semptomlar	Yaygın
	Bitkinlik	Yaygın
	Yüzde ödem	Yaygın olmayan
	Asteni	Yaygın olmayan
	Keyifsizlik	Yaygın olmayan
	Letarji	Seyrek
Araştırmalar	Hepatik enzimlerde artış	Yaygın
	Kanda üre artışı	Yaygın
	Kanda kreatin fosfokinaz artışı	Yaygın
	Kan kreatinininde artış	Seyrek

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin alınmasıyla birlikte tek tek rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Bununla birlikte, ilaç ile nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda hipotansiyon sıklığı seyrekten yaygın olmaya doğru hafif artış göstermiştir.

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>> ; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili sadece sınırlı bilgi mevcuttur. En olası doz aşımı etkisi hipotansiyondur. Doz aşımı durumunda hasta dikkatle izlenmelidir ve tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Olmesartanın diyaliz edilebilirliğine ilişkin bilgi yoktur

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri
ATC kodu: C09CA08

Etki mekanizması / Farmakodinamik etkiler

Olmesartan medoksomil, kuvvetli, oral yoldan etkili, seçici bir anjiyotensin II reseptör (tip AT1) antagonistidir. Anjiyotensin II'nin kaynağı veya sentez yolundan bağımsız olarak AT1'in aracılık yaptığı bütün anjiyotensin II etkilerini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin II (AT1) reseptörlerinin seçici olarak antagonizması plazma renin seviyelerinde ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında yükselmelerle ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar azalmayla sonuçlanmaktadır. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve tip 1 (AT1) reseptörü yoluyla hipertansiyon patofizyolojisinde anlamlı bir rol oynamaktadır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağlı, uzun süre devam eden bir azalmaya neden olmaktadır. İlk-doza hipotansiyonu, uzun süreli tedavi sırasında taşiflaksi veya tedavinin kesilmesinden sonra rebound hipertansiyon gelişmesine ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Olmesartan medoksomil günde tek doz ile, 24 saatlik doz aralığı boyunca kan basıncında etkili ve düzgün bir azalma sağlamaktadır. Günde tek doz kullanım, aynı günlük dozun günde iki kez kullanımı ile kan basıncında benzer azalma meydana getirir.

Sürekli tedaviyle, kan basıncını düşürme etkisinin önemli bir kısmı 2 hafta tedaviden sonra zaten gözlenmekteyse de, kan basıncında maksimum azalmalara tedaviye başlandıktan 8 hafta sonra ulaşılmaktadır. Hidroklorotiyazidle birlikte kullanıldığında kan basıncında ek bir azalma sağlanmaktadır ve birlikte kullanılmaları iyi tolere edilmektedir.

Olmesartanın mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbuminüri Önleme (ROADMAP) çalışması tip 2 diyabet, normo-albuminüri ve en azından bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan 4447 hastada olmesartan ile tedavinin mikroalbuminüri başlangıcını geciktirip geciktirmeyeceği araştırılmıştır. Ortalama 3,2 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ACE inhibitörleri veya ARB'ler hariç diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Birincil son nokta için çalışma mikroalbuminüri başlangıcına kadar geçen sürede olmesartan lehine anlamlı bir risk azalması göstermiştir. BP farklarının ayarlanmasından sonra bu risk azalması artık istatistiki olarak anlamlı değildir. Olmesartan grubundaki hastaların %8,2'sinde (2160 hastanın

178'i) ve plasebo grubundaki hastaların %9,8'inde (2139 hastanın 210'u) mikroalbüminüri 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 miyokard enfarktüsü (17 hasta (%0,8) - 26 hasta (%1,2)), kardiyovasküler olmayan mortalite (11 hasta (%0,5) - 12 hasta (%0,5)) için oranlar benzerdir. Olmesartan ile genel mortalite, esas olarak daha yüksek ölümcül kardiyovasküler olayların nedeniyle sayısal olarak artmıştır (26 hasta (%1,2) - 15 hasta (%0,7)).

Diyabetik Nefropatide Son Evre Böbrek Hastalığının İnsidansını Düşüren Olmesartan Çalışması (ORIENT) 577 randomize Japon ve Çin bariz nefropatisi olan tip 2 diyabet hastalarında olmesartanın böbrek ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. Ortalama 3,1 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ACE inhibitörleri dahil diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır. Olmesartan grubunda 116 hastada (%41,1) ve plasebo grubunda 129 hastada (%45,4) birincil birleşik son nokta (Serum kreatinin düzeylerinin iki katına çıktığı ilk zamana kadar geçen süre, son evre böbrek hastalığı, Tüm nedenlere bağlı ölüm) meydana gelmiştir (HR 0,97 (%95 CI 0,75 - 1,24); p=0,791). Birleşik ikincil kardiyovasküler son nokta olmesartan ile tedavi edilen 40 hastada (%14,2) ve 53 plasebo ile tedavi edilen hastada (%18,7) meydana gelmiştir. Birleşik kardiyovasküler son nokta, olmesartan alan 10 hastaya (%3,5) karşı 3 plasebo alan 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 karşı 7 (%2,5) hastada ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü kapsar.

Diğer bilgiler:

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

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

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

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

advers olaylar (hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği) plasebo grubuna göre aliskiren grubunda daha sık rapor edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Olmesartan medoksomil bir önilaçtır.

Emilim:

Gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu sırasında barsak mukozasında ve portal kan içinde bulunan esterazlar tarafından hızla farmakolojik olarak aktif metaboliti olmesartana dönüştürülmektedir.

Plazmada veya ifrazatta hiçbir bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış medoksomil grubu yan zinciri tespit edilmemiştir. Tablet formülasyonundaki olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25.6'dır.

Olmesartan medoksomilin oral dozundan 2 saat kadar sonra olmesartanın ortalama pik plazma konsantrasyonuna (Cmaks) ulaşılmaktadır ve olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak lineer bir şekilde artmaktadır.

Olmesartanın biyoyararlanımında gıdanın aşgari etkisi vardır ve bu nedenle olmesartan medoksomil, gıdayla birlikte veya gıda olmaksızın uygulanabilir.

Olmesartanın farmakokinetiğinde cinsiyetle ilgili, klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlenmemektedir.

Dağılım:

Olmesartan plazma proteinine yüksek ölçüde bağlanmaktadır (%99.7) fakat, (varfarin ve olmesartan medoksomil arasında klinik olarak anlamlı etkileşimin olmamasıyla teyit edildiği gibi) olmesartan ile birlikte uygulanan ve proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla arasında klinik olarak anlamlı, proteine bağlanmada yer değiştirme etkileşim potansiyeli düşüktür. Olmesartan kan hücrelerine ihmal edilebilir ölçüde bağlanmaktadır. İntravenöz dozdan sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16-29 L).

Biyotransformasyon:

Toplam plazma klerensi tipik olarak 1.3 L/h'tir (CV, %19) ve hepatic kan akımına (yaklaşık 90 L/h) göre nispeten yavaştır. 14C-işaretli tek bir olmesartan medoksomil oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılmış (büyük çoğunluğu uygulamadan sonraki 24 saat içinde) ve radyoaktivitenin kalanı feçesle atılmıştır. %25.6'lık biyoyararlanım bazında absorbe edilen olmesartanın hem renal (yaklaşık %40) hem de hepato-bilier(yaklaşık %60) yoldan atıldığı hesaplanabilir. Atılan bütün radyoaktivitenin olmesartan olduğu tespit edilmiştir. Önemli diğer bir metabolit tespit edilmemiştir. Olmesartanın enterohepatik dolaşımı asgaridir. Olmesartanın büyük bir kısmı bilier yoldan atıldığı için bilier obstrüksiyonlu hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

Eliminasyon:

Birden fazla oral dozdan sonra olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk birkaç dozdan sonra ulaşılmış ve 14 gün tekrarlanan dozdan sonra daha fazla bir birikim gözlenmemiştir. Renal klerens yaklaşık olarak 0.5-0.7 L/h'tir ve dozdan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Genç hipertansif hastalarla kıyaslandığında, yaşlı hipertansif hastalarda (65-75 yaş) kararlı durumda gözlenen EAA yaklaşık olarak %35, çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık %44 artmıştır. Bu durum, bu hasta grubunda renal fonksiyondaki ortalama azalma ile kısmen ilişkilendirilebilir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastaların kararlı durumdaki EAA'ları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla %62, %82 ve %179 artmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Oral yoldan tek uygulamadan sonra hafif ve orta ölçüde hepatik yetmezliği olan hastalarda olmesartanın EAA değerleri, karşılaştırılan uygun sağlıklı kontrollerden, sırasıyla %6 ve %65 daha fazladır. Dozdan 2 saat sonra sağlıklı deneklerde, hafif hepatik yetmezliği olan hastalarda ve orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda olmesartanın bağlanmamış fraksiyonu sırasıyla %0.26, %0.34 ve %0.41'dir. Orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda tekrarlı dozlamadan önce, olmesartan ortalama EAA değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %65 daha yüksektir. Olmesartan ortalama C_{maks} değerleri, karaciğer yetmezliği olan bireylerde ve sağlıklı bireylerde benzerdir. Olmesartan medoksomil şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4).

İlaç etkileşimleri

Safra asidi ayırıcı madde kolesevelam:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sıçanlar ve köpeklerde kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil, diğer AT1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: kan üre (BUN) ve kreatinin yükselmesi: (bloke edici AT1 reseptörlerinin böbreklerde neden olduğu fonksiyonel değişiklikler yoluyla); kalp ağırlığının azalması; kırmızı kan hücreleri (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) parametrelerinde azalma; renal hasarın histolojik belirtileri (renal epitelyumda rejeneratif lezyonlar, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin

farmakolojik etkisinin neden olduğu bu yan etkiler, diğer AT1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerindeki pre-klinik araştırmalarda da meydana gelmiştir ve birlikte oral sodyum klorür uygulamasıyla azaltılabilmektedir.

Her iki türde de artan plazma renin aktivitesi ve böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. ADE inhibitörleri ve diğer AT1 reseptör antagonistleri için tipik etkiler olan bu değişikliklerin klinik bir öneminin olmadığı görülebilir.

Diğer AT1 reseptör antagonistleri gibi olmesartan medoksomilin, *in vitro* hücre kültürlerinde kromozom kopmaları insidansını artırdığı bulunmuştur. 2000 mg/kg'a kadar çok yüksek oral dozlarda olmesartan medoksomilin kullanıldığı farklı *in vivo* araştırmalarda ilgili hiçbir etki gözlenmemiştir. Kapsamlı bir genotoksisite testinin genel verileri, klinik kullanım koşulları altında olmesartanın genotoksik etkiler meydana getirmesinin olası olmadığını göstermektedir.

Olmesartan medoksomil, transgenik modellerin kullanıldığı 6 aylık 2 karsinojenite araştırmasında test edildiğinde farelerde ve 2 yıllık bir araştırmada sıçanlarda karsinojenik değildir.

Sıçanlarda üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertilitiyi etkilememiştir ve teratojenik bir etkiye ilişkin hiçbir delil yoktur. Diğer anjiyotensin II antagonistlerle olduğu gibi olmesartan medoksomile maruz bırakmanın ardından yavruların hayatta kalması azalmış ve gebeliğin geç dönemlerinde ve emzirmede ana hayvanlarda maruz bırakmadan sonra böbreklerde pelvik dilatasyon görülmüştür. Diğer antihipertansif ajanlarla olduğu gibi olmesartan medoksomilin, gebe tavşanlarda gebe sıçanlara nazaran daha toksik olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte fetotoksik bir etkiye ilişkin hiçbir belirti yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Hidroksipropil selüloz

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz (Ph 101)

Hidroksipropil selüloz (Low substituted)

Magnezyum stearat

Kaplama:

Opadry II White (33G28523)*

*Hipromelloz, titanyum dioksit, laktoz monohidrat, magrogol/PEG, triasetat içerir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/PVDC/Al folyo blister ambalajda, 28 ve 84 adet.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden 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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3 Bağcılar-İstanbul
Tel : (0 212) 444 72 92
Faks: (0-212) 445 27 60

8. RUHSAT NUMARASI

2016/582

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ