Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/509/zoxapar-20-n
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N06AB05

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXAP 20 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Olmesartan medoksomil.....20 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat ..... 116.94 mg/film tablet

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet
Beyaz renkli, yuvarlak, film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde
Olmesartan medoksomilin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Kan basıncı bu dozla yeterli ölçüde kontrol edilemeyen hastalarda olmesartan medoksomil 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.

Olmesartan medoksomilin 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 tabletin, gıdayla birlikte veya gıda olmaksızın hergün 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, hergün 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:
Güvenlilik ve etkililik verilerinin olmayışı nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik 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 karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik
- Safra kanalı obstrüksiyonu

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 stimülasyonuyla ilgili diğer hastalıklar:
Vasküler tonus ve renal fonksiyonun ağırlıkla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olduğu hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenoz dahil, altta daha önceden renal hastalığı var olan hastalarda), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavide, 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 stenozlu hastalar veya çalışan tek böbreğinde arter stenozu 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 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.

Hiperkalemi için göz önünde bulundurulması gereken ana risk faktörleri şunlardır:
- Diyabet, böbrek yetmezliği, yaş (> 70 yaş)
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir veya birden fazla ilaçla ve/veya potasyum takviyeleri ile 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, immunosupresor olarak siklosporin, takrolimus veya trimetoprim.

- Başta dehidratasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz, böbrek yetmezliğinin ağırlaşması, böbrek fonksiyonunun aniden kötüleşmesi (örn. Enfeksiyon hastalıkları), hücresel

liziz (örn. akut ekstremite iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma) olmak üzere araya giren başka hastalıklar.
Riskli hastalarda serum potasyum seviyesinin yakından takip edilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Lityum:
Diğer anjiyotensin-II reseptör antagonistleriyle olduğu gibi lityum ve olmesartan medoksomil kombinasyonu önerilmez. (bkz. Bölüm 4.5)

Aort veya mitral kapak stenozu; obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer vazodilatörlerle olduğu gibi aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati 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.

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 miyokard enfarktüsü veya felçle sonuçlanabilir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

Diğer tıbbi ürünlerin olmesartan medoksomil üzerindeki etkileri:

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. Bu nedenle bu gibi ilaçların birlikte kullanımı önerilmez.

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

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'lar):
Non-steroidal antiinflamatuvar 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.

Diğer bileşikler:
Antasitle (aluminyum 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 aluminyum 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, 2CI9, 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 antagonistlerinin gebeliğin ilk trimesteri boyunca kullanılmaması önerilir (bkz. bölüm 4.4). Anjiyotensin II antagonistleri kullanımı gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesteri esnasında teratojenisite riski ve ardından ADE 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 fetotoksisitesine (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 emzirmeyle ilgili bilgi bulunmadığından olmesartan önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da preterm bebek emziriliyorsa güvenlik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Sıçanlarda üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertiliteyi etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

OXAP tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%7.7), influenza benzeri semptomlar (%4,0) ve sersemlik hissidir (%3.7).

Plasebo-kontrollü monoterapi araştımalarında sadece 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. %1.1) ve yüksek kreatin fosfokinaz (%1.3 vs. %0.7) insidanslarının da plaseboya kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Klinik araştırmalar, ruhsat sonrası güvenlilik çalışmaleri ve spontan bildirimlerde OXAP ile izlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.
Advers reaksiyonların sıklığının sınıflandırılması için aşağıdaki terminoloji kllanılmıştır: Çok yaygın (≥1/10); Yaygın (≥1/100 ila <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); Seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000).

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 pektoris	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Seyrek

Solunum, göğüs bozuklukları ve medisinal 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
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 bozukluklar, bağ doku 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 fofkinaz artışı	Yaygın
	Kan kreatininde artış	Seyrek

Anjiyotensin II reseptör blokörlerinin kullanımıyla zamansal ilişkili olan izole rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda hipotansiyon sıklığı seyrekten yaygın olmayana doğru hafif artış gösterilmiştir.

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: C09C A 08

Etki mekanizması/Farmakodinamik etkiler

Olmesartan medoksomil, kuvvetli, oral yoldan etkili, seçici bir anjiyotensin II reseptör (tip AT_1) antagonistidir. Anjiyotensin II'nin kaynağı veya sentez yolundan bağımsız olarak AT_1'in aracılık yaptığı bütün anjiyotensin II etkilerini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin II (AT_1) 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 (AT_1) reseptörü yoluyla hipertansiyon patofizyolojisinde anlamlı bir rol oynamaktadır.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağlı, uzun süre devam eden bir azalmaya neden olmaktadır. İlk-doz 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. Hidroklorotiazidle birlikte kullanıldığında kan basıncında ek bir azalma sağlanmaktadır ve birlikte kullanılmaları iyi tolere edilmektedir.

Olmesartanın mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Olmesartan medoksomil bir önilaçtır.

Emilim:
Gastrointestinal kanaldan absorbsiyonu 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 olmesertanın ortalama pik plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılmaktadır ve olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak lineer bir şekilde artmaktadır.

Olmesartanın biyoyararlanımında gıdanın asgari 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 hücresine ihmal edilebilir ölçüde bağlanmaktadır. İntravenöz dozdan sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16- 29 L).

Biyotransformasyon:
Toplam plazma klerensi tipik olarak 1.3 L/saat'tir (CV, %19) ve hepatik kan akımına (yaklaşık 90 L/saat) göre nispeten yavaştır. ^{14}C-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 bir kaç dozdan sonra ulaşılmış ve 14 gün tekrarlanan dozdan sonra daha fazla bir birikim gözlenmemiştir. Renal klerens yaklaşık olarak 0.5-0.7 L/saat'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 dozlamanın ardından, 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).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar ve köpeklerde yapılan kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil, diğer AT_1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: kan üre (BUN) ve kreatinin yükselmesi: (bloke edici AT_1 reseptörlerinin böbreklerde neden olduğu fonksiyonel değişiklikler yoluyla); kalp ağırlığının azalması; kırmızı kan hücreleri

(eritrositler, hemoglobin, hematokrit) parametrelerinde bir azalma; renal hasarın histolojik belirtileri (renal epitelyumda rejeneratif lezyonlar, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu yan etkiler, diğer AT_1 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 AT_1 reseptör antagonistleri için tipik etkiler olan bu değişikliklerin klinik bir öneminin olmadığı görülebilir.

Diğer AT_1 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* araştırmada 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 fertiliteyi 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

Çekirdek
Mikrokristalize selüloz
Laktoz monohidrat
Hidroksipropilselüloz
Düşük sübstitüye hidroksipropilselüloz
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit

Kaplama
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Hidroksipropilmetilselüloz 2910/Hipromelloz 6 cP

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OPA/Al/PVC-Al folyo blisterde 28 ve 84 film tablet

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Zentiva Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. No : 193
Levent 34394 Şişli , İstanbul
Tel : (0 212) 339 39 00
Faks: (0 212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI
28.12.2011 – 238/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 28.12.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-