Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/ometan-5-mg-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09CA08

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
OMETAN 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Olmesartan medoksomil 5 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 37.275 mg
Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet
Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, iki tarafı baskısız 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.
Daha düşük dozda tedavi gereken hastalarda, günde bir kez 5 mg olmesartan kullanılabilir.

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 kaplı tabletin, gıdayla 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:
Güvenlilik ve etkililik verilerinin olmayışı nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):
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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
İntravasküler hacim 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 tonüs ve renal fonksiyonun ağırlıkla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olduğu hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta 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 dışlanamaz.

Renovasküler hipertansiyon:
Bilateral renal arter stenozlu hastalar veya çalışan tek böbreğinde arter stenozu olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiklerinde artmış şiddetli 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 mL/dak) olmesartan medoksomil uygulanmasına ilişkin deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda 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 ölümcül de olabilen risk artar.
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, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'lar, selektif COX-2 inhibitörleri dahil), heparin, immünosüpresör siklosporin veya takrolimus ve 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 güvenlilik 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).

Spru benzeri enteropati:
Olmesartan alan hastalarda, ilaç başlangıcından aylar ila yıllar sonra önemli derecede kilo kaybıyla birlikte ciddi, kronik diyare rapor edilmiştir. Hastaların barsak biyopsileri sıklıkla vilöz atrofi sergilemiştir. Olmesartan tedavisi sırasında hastada bu semptomlar ortaya çıkarsa diğer etiyolojiler elenmelidir. Başka bir etiyolojinin tanımlanmadığı durumlarda OMETAN tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

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 ilacı 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, sinerjistik olarak glomerüler filtrasyonu azaltabilirler. 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:
Antasit ile (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra olmesartanın biyoyararlanımında orta düzeyde bir azalma gözlenmiştir. Varfarin ve digoksinle birlikte uygulanma olmesartanın farmakokinetiğini etkilemez.

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 gönüllülerde spesifik klinik çalışmalarda incelenmiş bileşikler arasında varfarin, digoksin, bir antasit (magnezyum alüminyum hidroksit), hidroklorotiyazid ve pravastatin bulunmaktadır. Klinik olarak önemli bir etkileşim gözlenmemiştir ve özellikle varfarinin ve digoksinin farmakokinetiği üzerine olmesartan medoksomilin anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Olmesartanın *in vitro* olarak insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde klinik olarak anlamlı bir inhibitör etkisi olmamış, sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde ise minimum indükleyici etkisi olmuş veya 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 bir 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 kanıtlar belirleyici olmamakla birlikte az oranda bir risk artışı göz ardı edilemez. Anjiyotensin II antagonistleriyle ilgili kontrollü 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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
OMETAN'ın araba ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede bir etkisi vardır. Antihipertansif alarak tedavi gören hastalarda sersemlik ve bitkinlik hissi oluşabileceğinden reaksiyon yeteneğini zayıflatabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
OMETAN 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. %1.1) 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 OMETAN ile izlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığının sınıflandırılması için aşağıdaki terminoloji kullanılmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); Seyrek (≥ 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 pektoris	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
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 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 (halsizlik)	Seyrek
Araştırmalar	Hepatik enzimlerde artış	Yaygın
	Kanda üre artışı	Yaygın
	Kanda kreatin fosfokinaz artışı	Yaygın
	Kan kreatinininde artış	Seyrek

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda hipotansiyon sıklığı, seyrekten yaygın olmayana doğru hafif artış göstermiştir.

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 ettiği 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-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 gözlenmekteyse de, kan basıncında maksimum azalmalara tedaviye başlandıktan 8 hafta sonra ulaşılmaktadır. Hidroklorotiyazidle birlikte kullanıldığında kan basıncında aditif 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 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 tepe 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 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 hücrelerine 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 birkaç 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.

Özel popülasyonlarda karakteristik özellikler

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

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 en azından kısmen, bu hasta grubunda renal fonksiyondaki ortalama azalma ile 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 Cmaks 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 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 eş zamanlı 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 bir 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

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat
Opadry II Beyaz 85F18422:

- Kısmen hidrolize edilmiş polivinil alkol
- Titanyum dioksit E171
- Makrogol/PEG
- Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

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

Primer ambalaj malzemesi olarak, Alüminyum-Opa-Pvc ve Aluminyum blister ambalaj materyali kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içerisine 28 veya 84 tablet ile birlikte kullanma talimatı yerleştirilir.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece – İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2014 /320

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 17.04.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ