Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/60/izotonik-nacl-pvc-50-mlsetli
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B05XA03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLGEN PLUS 20 mg/12.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil	20 mg
Hidroklorotiyazid	12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	125.30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.

Pembemsi sarı renkli, bikonveks, yuvarlak, bir yüzünde "20" diğer yüzünde "12.5" yazılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

OLGEN PLUS sabit doz kombinasyonu, tek başına olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınmayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

OLGEN PLUS başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir. Tek başına 20 mg olmesartan medoksomil ile yeterince kan basıncı kontrol altına alınmayan hastalarda kullanım içindir.

Klinik olarak uygun olduğunda, 20 mg olmesartan medoksomille monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir. Antihipertansif etki tedavinin başlamasından sonra maksimum 8 haftada elde edilmiştir (bkz. bölüm 5.1.). İçerisindeki her bir bileşenin doz titrasyonu tavsiye edilir.

20 mg olmesartan medoksomil/12.5 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı tek başına 20 mg olmesartan medoksomil ile oluşan optimum monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan hastalara uygulanabilir.

20 mg olmesartan medoksomil/25 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı 20 mg olmesartan medoksomil/12.5 mg hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalara uygulanabilir.

20 mg olmesartan medoksomil ve 25 mg hidroklorotiyazid maksimum günlük doz kombinasyonu aşılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
OLGEN PLUS günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.
Film kaplı tablet, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: OLGEN PLUS hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 mL/dk.) bulunan hastalarda kullanıldığında böbrek fonksiyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4). OLGEN PLUS şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi <30mL/dak.) kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.3.).

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda OLGEN PLUS kullanımı tavsiye edilmez, çünkü günümüzde bu hasta grubunda olmesartan medoksomil deneyimleri sınırlıdır (Bkz. bölüm 4.4, 5.2).

Pediyatrik popülasyon: OLGEN PLUS'ın çocuklar üzerindeki emniyeti ve etkinliği belirlenmediğinden çocuklarda ve 18 yaşından küçük gençlerde kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalara, erişkinler ile aynı kombinasyon dozu önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hamilelik (bkz. bölüm 4.6).
- Süt verme (bkz. bölüm 4.6).
- Etkin maddelere, yardımcı maddelerden herhangi birine (bkz. bölüm 6.1) veya diğer sülfonamid türevli maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) aşırı duyarlılık.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk.).
- Tedavisi güç hipokalemi, hiperkalsemi, hiponatremi ve semptomatik hiperürisemi.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları.
- Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Seyrek olarak galaktoz intolerensı, Lapp-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu kalıtımsal problemleri bulunan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler hacim azalması:

Yoğun diüretik tedavi, diyet tuzu sınırlaması, diyare veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon olabilir. Bu gibi koşullar OLGEN PLUS uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarıldığı diğer koşullar:

Vasküler tonus veya renal fonksiyonu büyük ölçüde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda (örneğin, şiddetli kalp yetmezliği bulunan veya temelinde, renal arter stenozu da dahil böbrek hastalığı bulunan hastalarda), bu sistemi etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi, akut hipotansiyon, azotemi, oligüri veya seyrek olarak akut böbrek yetmezliğiyle bağlantılı olmuştur.

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya tek çalışan böbreğe giden arter stenozu bulunan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiğinde şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riski yüksektir.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:

OLGEN PLUS 20 mg/12.5 mg film kaplı tablet, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk.) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3.). Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≥30 ml/dk., <60 mL/dk.) bulunan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Ancak bu gibi hastalarda, OLGEN PLUS 20 mg/12.5 mg Film Kaplı Tablet dikkatli uygulanmalıdır ve serum potasyumu, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazid diüretikle bağlantılı azotemi olabilir. İlerleyen böbrek yetmezliği görülmekte ise tedavinin gerekliliği yeniden gözden geçirilmeli, gerektiğinde diüretik tedavisi sona erdirilmelidir. Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda OLGEN PLUS 20 mg/12.5 mg Film Kaplı Tablet uygulamasıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda günümüzde olmesartan medoksomille ilgili deneyimler sınırlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Ayrıca, tiyazid tedavisi sırasında sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişimler, karaciğer yetmezliği veya progresif karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ani hepatik komaya sebep olabilir. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda OLGEN PLUS 20 mg/12.5 mg Film Kaplı Tablet kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.2.). Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bulunan hastalarda OLGEN PLUS 20mg/12.5 mg Film Kaplı Tablet kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3., 5.2.).

Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi, aortik veya mitral stenoz ya da obstruktif hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında özel dikkat gösterilmelidir.

Primer aldosteronizm:
Primer aldosteronizm bulunan hastalar genelde renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonuyla etki eden anti-hipertansif tıbbi ürünlere cevap vermez. Bu nedenle, bu gibi hastalarda OLGEN PLUS kullanımı tavsiye edilmez.

Metabolik ve endokrin etkileri:
Tiyazid grubu ilaç tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ve oral hipoglisemik ajanların dozaj ayarlaması gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.5.). Gizli diyabet, tiyazid grubu ilaç tedavisi sırasında açığa çıkabilir.
Kolesterol ve trigliserid seviyelerinin artması, tiyazid diüretik tedavisiyle bağlantılı olduğu bilinen istenmeyen etkilerdir.
Tiyazid grubu ilaç tedavisi uygulanan bazı hastalarda hiperürisemi olabilir veya ani gut ortaya çıkabilir.

Elektrolit dengesizliği:
Diüretik tedavi uygulanan herhangi bir hasta için uygun aralıklarla serum elektrolitleri periyodik olarak tayin edilmelidir.
Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) sebep olabilirler. Sıvı veya elektrolit dengesizliği uyarısı niteliği taşıyan belirtiler, ağız kuruluğu, susama, zayıflık, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklar (bkz. bölüm 4.8.).
Karaciğer sirozu bulunan hastalarda, şiddetli diürez bulunan hastalarda, yetersiz oral elektrolit alan hastalarda ve aynı anda kortikosteroid veya ACTH tedavisi uygulanan hastalarda hipokalemi riski yüksektir (bkz. bölüm 4.5.). Tersine, OLGEN PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT_1) antagonizmadan dolayı, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetersizliği ve diyabet varlığında hiperkalemi olabilir. Risk altındaki hastalarda serum potasyumunun yeterli düzeyde izlenmesi tavsiye edilir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ve serum potasyum seviyesini artıran diğer tıbbi ürünler (örneğin heparin) OLGEN PLUS'la birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5.).
Olmesartan medoksomilin diüretik etkili hiponatremiyi azalttığına veya engellediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Klorür eksikliği genelde hafiftir ve çoğu zaman tedavi gerektirmez.
Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu bulunmaması durumunda serum kalsiyumunu aralıklı olarak ve hafif düzeyde artırabilir.

Hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizm kanıtı olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.
Tiyazidlerin, hipomagnezemiye sebep olabilecek idrarla magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir.
Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir.

Lityum:
Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve tiyazid kombinasyonu içeren diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, OLGEN PLUS ve lityumun aynı anda uygulanması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5.).

Irksal farklılıklar:
Bütün diğer anjiyotensin II antagonistlerinde olduğu gibi, olmesartan medoksomilin kan basıncını düşürme etkisi siyahi hastalarda siyahi olmayan hastalara göre biraz daha düşüktür; bunun muhtemel sebebi de hipertansiyonlu siyahi popülasyonda düşük renin durumunun daha yüksek oranda görülmesidir.

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

Diğerleri:
Genel arteriyosklerozda, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalık bulunan hastalarda, aşırı kan basıncı düşmesinin miyokardiyal infarktüse veya inmeye sebep olma riski her zaman vardır.
Alerji veya bronşiyal astım geçmişi bulunan ya da bulunmayan hastalarda hidroklorotiyazide aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir, fakat bu tip geçmişi bulunan hastalarda bu olasılık daha yüksektir.
Tiyazid grubu diüretiklerin kullanımında, sistemik lupus eritematoz şiddetlenmesi veya aktivasyonu rapor edilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Olmesartan medoksomil ve Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:
OLGEN PLUS'ın diğer ilaçları etkileme potansiyeli
Lityum:
Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve nadiren anjiyotensin II antagonistleriyle birlikte uygulanması esnasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal klerensini azaltır ve bunun sonucu olarak lityum toksisitesi riski artabilir. Bu nedenle, OLGEN PLUS'ın ve lityumun

birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4.). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Diğer ilaçların OLGEN PLUS'ı etkileme potansiyeli

Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyalize olabilir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar:

NSAID'ler (yani asetilsalisilik asit (>3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAID'ler) tiyazid grubu diüretiklerin ve anjiyotensin II antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Böbrek fonksiyonu zayıf olan bazı hastalarda (örneğin dehidrate hastalar ya da böbrek fonksiyonu zayıf olan yaşlı hastalar), siklo-oksijenaz enzimini inhibe eden ajanların ve anjiyotensin II antagonistlerin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına (genellikle geri dönüşlü olan akut böbrek yetmezliği olasılığı da dahil olmak üzere) neden olabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve eşlik eden tedavinin başlatılmasını takiben periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

OLGEN PLUS'ın amifostin ile birlikte kullanımı

Antihipertansif etki potansiyalize olabilir.

OLGEN PLUS'ın diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanımı

Diğer antihipertansif tıbbi ürünler ile birlikte kullanıldığı takdirde OLGEN PLUS'ın kan basıncı düşürücü etkisi artabilir.

OLGEN PLUS'ın alkol, barbituratlar, narkotik ajanlar ya da antidepresanlar ile birlikte kullanımı

Ortostatik hipotansiyon potansiyalize olabilir.

Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:

Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilgili deneyimler, potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum destekleyici ajanların, potasyum içeren tuz yerine kullanılan ürünlerin ya da serum potasyum düzeylerini artırabilecek başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE inhibitörleri) eşlik eden kullanımının serum potasyum dizeylerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. bölüm 4.4.). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürün OLGEN PLUS ile birlikte verilecekse, plazma potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra olmesartanın biyoyararlanımının bir miktar azaldığı gözlenmiştir.
Olmesartan medoksomilin, varfarinin farmakokinetiği ya da farmakodinamiği ve digoksinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.
Olmesartan medoksomilin pravastatin ile birlikte uygulanması sağlıklı deneklerde bu bileşenlerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkiye yol açmamıştır.
Olmesartan, insan sitokrom P450 enzimleri 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir *in vitro* inhibitör etkiye yol açmamıştır. Sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde indükleyici hiçbir etkiye yol açmamış ya da indükleyici etkisi minimal düzeyde olmuştur. Olmesartan ile yukarıdaki sitokrom P450 enzimler tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmez.

Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:
Hidroklorotiyazid'in diğer ilaçları etkileme potansiyeli
Kalsiyum tuzları:
Tiyazid grubu diüretikleri, atılımın azalması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Eğer kalsiyum destekleyici ajanların verilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

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

Nondepolarizan iskelet kası gevşeticiler (örneğin tübokürarin):
Hidroklorotiyazid, nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyalize edebilir.

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):
Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünün dozajının ayarlanması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4.).

Metformin:
Hidroklorotiyazide bağlı olası fonksiyonel renal yetmezliğin indüklediği laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-blokörler ve diazoksit:
Tiyazidler beta-blokörlerin ve diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Vazopresör aminler (örneğin noradrenalin):
Vazopresör aminlerin etkisi azalabilir.

Gut hastalığının tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol):
Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerin dozajının ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfinpirazonun dozajının artırılması gerekebilir. Bir tiyazidle birlikte uygulanması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Amantadin:
Tiyazidler amantadinin neden olduğu advers etkilerin riskini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar (örneğin siklofosfamid, metotreksat):
Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbrekler yoluyla atılımını azaltabilir ve bunların miyelosüpresif etkilerini potansiyalize edebilir.

Salisilatlar:
Salisilatlar yüksek dozlarda kullanıldığı takdirde, hidroklorotiyazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini artırabilir.

Diğer ilaçların Hidroklorotiyazid'i etkileme potansiyeli
Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürünler:
Potasyum kaybıyla ve hipokalemiyle ilişkili diğer ilaçlarla (örneğin diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G sodyum ya da salisilik asit türevleri) birlikte kullanıldığında hidroklorotiyazidin potasyum tüketici etkisi (bkz. bölüm 4.4.) potansiyalize olabilir. Bu nedenle, bunların birlikte kullanılması önerilmez.

Kolestiramin ve Kolestipol reçineleri:
Anyon değiştirici reçinelerin varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:
OLGEN PLUS serum potasyum düzeyi bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin dijital glikozidleri ve antiaritmikler) ve bazı antiaritmikler de dahil olmak üzere, aşağıda belirtilen torsades de pointes (ventriküler taşikardi) indükleyici tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir; hipokalemi torsades pointes'i (ventriküler taşikardi) hazırlayıcı bir faktördür:
- Sınıf Ia antiaritmikler (örneğin kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örneğin tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiyaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinsamin IV).

Antikolinerjik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):
Gastrointestinal motiliteyi ve mide boşaltım hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımı artırır.

Hidroklorotiyazid'in metildopa ile birlikte kullanımı
Hidroklorotiyazid ve metildopamn birlikte kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiyle ilgili tek tük vakalar bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid'in siklosporin ile birlikte kullanımı
Siklosporinle birlikte uygulanan tedavi, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

Hidroklorotiyazid'in tetrasiklinler ile birlikte kullanımı
Tetrasiklinlerin ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, üre düzeylerinde tetrasiklinle indüklenen yükselmenin riskini artırır. Bu etkileşim muhtemelen doksisiklin için geçerli değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için **C**, ikinci ve üçüncü trimesteri için **D**.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)
Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi
OLGEN PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
OLGEN PLUS'ın gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
Bir önlem olarak, OLGEN PLUS hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. Hamilelik belirlenirse, OLGEN PLUS en kısa sürede kesilmelidir. Bu sebeple, hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde OLGEN PLUS'ın kullanımı kontrendikedir.
OLGEN PLUS'ın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu hayvan araştırmaları bir teratojenik etki ortaya koymamıştır; ancak fetotoksisite göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.).
Hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık döneminde, renin-anjiyotensin sistemini etkileyen maddeler fetüslerde ve neonatlarda hasara (hipotansiyon, böbrek fonksiyonu bozulması, oligüri ve/veya anüri, oligohidramniyoz, kraniyal hipoplazi, intrauterin büyüme gecikmesi) ve ölüme yol açabilir. Pulmoner hipoplazi, yüz anomalileri ve kol/bacak kontraksiyonları vakaları da rapor

edilmiştir. Olmesartan medoksomille yapılan deneysel hayvan araştırmaları, geç fetal ve neonatal safhada böbrek hasarı olabileceğini de göstermiştir. Mekanizma, muhtemelen, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin farmakolojik etkilerinin bir sonucudur.
Hidroklorotiyazid, hem plazma hacmini, hem de uteroplasental kan akışını azaltabilir. Tiyazidler plasenta bariyerini geçer ve kordon kanında bulunur. Fetal elektrolit bozukluklarına ve yetişkinlerde gözlenen başka muhtemel reaksiyonlara yol açabilirler. Annenin tiyazidlerle tedavisinden sonra neonatlarda trombositopeni vakaları ve fetal veya neonatal sarılık rapor edilmiştir. Hamileliğin ikinci trimesterinde OLGEN PLUS'a maruz kalınırsa kafatası ve fetal böbrek fonksiyonu ekografi ile kontrol edilmelidir.

Laktasyon dönemi
Olmesartan, süt veren sıçanların sütüne geçmektedir. Ancak, olmesartanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tiyazidler insan sütüne geçmektedir ve süt vermeyi engelleyebilir. Bu nedenle, süt verme döneminde OLGEN PLUS'ın kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.). Emzirmeyi sonlandırma ya da ilaç kullanımını sonlandırma kararı almadan önce anne için ilacın önemi hesaplanmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Klinik ya da klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde araştırma yapılmamıştır. Ancak, antihipertansif tedavi gören hastalarda zaman zaman baş dönmesi veya yorgunluk olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konularda hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Olmesartan/Hidroklorotiyazid sabit doz kombinasyonlarında:
20 mg/12.5 mg ve 20 mg/25 mg olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edilen 1155 hastanın ve plaseboyla tedavi edilen 466 hastanın katıldığı 21 aya kadar süren klinik araştırmalarda, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisinde advers olayların genel sıklığı plasebodakine benzerdi. Advers olaylara bağlı olarak tedavinin kesilmesi de, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20 mg/12.5 mg – 20 mg/25 mg (%2) ve plasebo (%3) gruplarında benzerdi. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid tedavisinde advers olayların plaseboya göre genel sıklığının 75 yaş ve üzeri hastalarda başağrısı sıklığının biraz artmasına rağmen, yaş (≥65 yaşa karşı <65 yaş), cinsiyet veya ırkla ilgili olmadığı görülmüştür.
Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20 mg/12.5 mg - 20 mg/25 mg'daki en yaygın advers olay ve plasebodaki sıklığı en az %1 aşan tek advers olay baş dönmesiydi (olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20 mg/12.5 mg – 20 mg/25 mg'daq %2,6 ve plaseboda %1,3)
Potansiyel klinik etkisi bulunan advers olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir.

Sıklıklar şı şekilde tanımlanmıştır; yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000).

Metabolizma bozuklukları
Yaygın olmayan: Hiperürisemi, hipertrigliseridemi.

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş dönmesi.
Yaygın olmayan: Senkop.

Kardiyovasküler bozukluklar
Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Dermatolojik bozuklukları
Yaygın olmayan: Kızarıklık, egzama

Genel bozukluklar
Yaygın: Yorgunluk.
Yaygın olmayan: Zayıflık.

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kan potasyum düşmesi, kan potasyum artışı, kan kalsiyum artışı, kan üre artışı, kan lipitleri artışı.

Laboratuvar testleri:
Klinik araştırmalarda, standart laboratuar parametrelerindeki klinik açıdan önemli değişiklikler nadiren olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazidle bağlantılıdır. Olmesartan medoksomil/ hidroklorotiyazid tedavisi sırasında ortalama ürik asit, kan üre nitrojeni ve kreatinin değerlerinde küçük artışlar ve ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerinde küçük düşüşler gözlenmiştir.

İçeriğindeki bileşenlerle ilgili ilave bilgiler:
İçeriğindeki bileşenlerden herhangi biriyle daha önce rapor edilen istenmeyen etkiler, OLGEN PLUS'la yapılan klinik araştırmalarda gözlenmese dahi, bu ürünün potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Olmesartan medoksomil:
Pazarlama sonrası deneyimler
Pazarlaması sonrası deneyimlerde aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bunlar, sistem organ sınıfıyla listelenmiş ve şu tanımlamayı kullanan sıklık başlıkları altında sıralanmıştır: çok

yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), ayrı raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Çok seyrek: Trompositopeni.

Sinir sistemi bozuklukları
Çok seyrek: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar
Çok seyrek: Öksürük.

Gastrointestinal bozukluklar
Çok seyrek: Karın ağrısı, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Bilinmiyor: Prürit, ekzantem, kızarıklık. Anjiyonörotik ödem, alerjik dermatit, yüz ödemi ve ürtiker gibi alerjik koşullar.

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları
Çok seyrek: Kas krampı, miyalji.

Renal ve üriner bozukluklar
Çok seyrek: Akut böbrek bozukluğu ve böbrek yetmezliği (ayrıca bkz. Araştırmalar).

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları
Çok seyrek: Asteni, yorgunluk, letarji, kırıklık gibi astenik koşullar.

Araştırmalar
Çok seyrek: Kan kreatini artışı ve kan üresi artışı gibi anormal böbrek fonksiyonu testleri. Artan karaciğer enzimleri.

Klinik araştırmalar
Çift kör, plasebo kontrollü monoterapi araştırmalarında, tedaviyle ortaya çıkan advers olayların genel insidansı, olmesartan medoksomilde ve plaseboda benzerdi.
Plasebo kontrollü monoterapi araştırmalarında, kesin olarak tedaviyle bağlantılı olan tek advers ilaç reaksiyonu baş dönmesidir (olmesartan medoksomilde %2,5 insidans, plaseboda %0.9 insidans).

Uzun süreli (2 yılı) tedavide, günde bir kez 10-20 mg olmesartan medoksomilde advers olaylara bağlı geri çekilme insidansı %3.7'dir.
Olmesartan medoksomille yaılan bütün klinik araştırmalarda (etkin maddeyle ve yanı sıra plasebo kontrolüyle yapılan araştırmalar dahil), plaseboyla ilgili nedensellik veya insidanstan bağımsız olarak aşağıdaki advers olaylar rapor edilmiştir. Vücut sistemiyle listelenmiş ve aşağıda verilen tanımlamalar kullanılarak sıklık başlıklar altında sıralanmıştır.

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş dönmesi.
Yaygın olmayan: Vertigo.

Kardiyovasküler bozukluklar
Seyrek: Hipotansiyon.
Yaygın olmayan: Anjina pektoris.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Bronşit, öksürük, farenjit, rinit.

Gastrointestinal bozukluklar
Yaygın: Karın ağrısı, diyare, dispepsi, gastroenterit, bulantı.

Dermatolojik bozukluklar
Yaygın olmayan: Kızarıklık.

Kas iskelet sistemi bozuklukları
Yaygın: Artrit, sırt ağrısı, iskelet ağrısı.

Böbrek ve üriner bozuklukları
Yaygın: Hematüri, idrar yolu enfeksiyonu.

Genel bozukluklar
Yaygın: Göğüs ağrısı, yorgunluk, grip benzeri belirtiler, periferik ödem, ağrı.

Laboratuar testleri:
Plasebo kontrollü monoterapi araştırmalarında, hipertrigliseridemi ve yüksek kreatinin fosfokinaz için plaseboya nazaran olmesartan medoksomilde biraz daha yüksektir (hipertrigliseridemi için %1,1'e karşı %2,0 ve yüksek kreatinin fosfokinaz için %0,7'ye karşı %1,3).

Olmesartan medoksomille yapılan bütün klinik araştırmalarda (plasebo kontrolsüz araştırmalar dahil) rapor edilen laboratuar advers olaylar (plaseboya nazaran nedensellik veya insidanstan bağımsız olarak) şunlardır:

Metabolizma bozuklukları:
Yaygın: Yüksek kreatinin fosfokinaz, hipertrigliseridemi, hiperürisemi.
Seyrek: Hiperkalemi.

Karaciğer bozuklukları
Yaygın: Karaciğer enzim yükselmesi.

Hidroklorotiyazid:
Hidroklorotiyazid, hacim azalmasına sebep olabilir veya şiddetlendirebilir ve bu da elektrolit dengesizliğine sebep olabilir (Bkz. Kısım 4.4).

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımıyla rapor edilen advers olaylar şunları içerir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Seyrek: Siyaladenit.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Seyrek: Lökopeni, nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Metabolizma bozuklukları
Yaygın: Hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipomagnezemi, hipokloremi, hipokalemi ve hiperkalsemi dahil), kolesterol ve trigliserid artışları.
Yaygın olmayan: Anoreksi.

Psikiyatrik hastalıkları
Seyrek: Huzursuzluk, depresyon, uyku bozuklukları, apati.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik, bilinç bulanıklığı.
Yaygın olmayan: İştah kaybı.
Seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar.

Duyma ve görme bozuklukları
Yaygın: Vertigo.
Seyrek: Ksantopsi, geçici bulanık görme, gözyaşı salgısı azalması.

Kardiyovasküler bozukluklar
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon.
Seyrek: Kardiyak aritmi, nekroza sebep olan damar iltihabı (vaskülit, deri vasküliti), tromboz, emboli.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: Dispne (interstisyel pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Gastrik iritasyon, bulantı, kusma, diyare, kabızlık, meteorizm ve karın ağrısı.
Seyrek: Pankreatit.
Çok seyrek: Paralitik ileus.

Karaciğer bozuklukları
Seyrek: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), akut kolesistit.

Dermatolojik bozukluklar
Yaygın olmayan: Fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker.
Seyrek: Eritemli deri lupusu benzeri reaksiyonlar, eritemli deri lupusunun tekrar aktivasyonu, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

Kas iskelet sistemi bozuklukları
Seyrek: Kaz spazmı, kas zayıflığı, parez.

Böbrek ve üriner bozukluklar
Seyrek: Böbrek bozukluğu, idrarla zorunlu olarak atılan serum maddelerinin (kreatinin, üre) artışı, interstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği.

Üreme sistemi bozuklukları
Seyrek: Ereksiyon bozukluğu.

Genel bozukluklar
Yaygın: Zayıflık, baş ağrısı ve yorgunluk.
Seyrek: Ateş.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

OLGEN PLUS aşırı dozunun tedavisinin etkileriyle ilgili spesifik bilgiler mevcut değildir. Hasta yakından izlenmeli ve tedavi belirtilere yönelik ve destekleyici olmalıdır. Tedavi yönetimi, yutmanın başladığı zamana ve belirtilerin şiddetine bağlıdır. Önerilen önlemler arasında kusturma ve/veya gastrik lavaj bulunur. Aşırı doz tedavisinde aktif kömür yararlı olabilir. Serum elektrolitleri ve kreatinin sık sık izlenmelidir. Hipotansiyon meydana gelirse, hasta sırt üstü yatırılmalı ve hemen tuz ve hacim takviyeleri yapılmalıdır.

En muhtemel olmesartan aşırı dozu belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir, fakat bradikardi de ortaya çıkabilir. Hidroklorotiyazidle aşırı dozaj, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır. En sık aşırı dozaj belirtileri bulantı ve uyuklamadır. Hipokalemi kas spazmına sebep olabilir ve/veya dijital glikozidlerinin veya belirli anti-aritmik tıbbi ürünlerin aynı zamanda kullanımına bağlı kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Olmesartan veya hidroklorotiyazidin diyalizde kullanımıyla ilgili bir bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri ve diüretikler

ATC Kodu: CO9DA08

OLGEN PLUS, bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olan olmesartan medoksomil ile bir tiyazid diüretik olan hidroklorotiyazidin bir kombinasyonudur. Bu bileşenlerin kombinasyonu, ilave bir antihipertansif etkiye sahiptir ve kan basıncını, tek başına bileşenlere göre daha yüksek derecede düşürür.

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

Olmesartan medoksomil oral olarak aktif, selektif anjiyotensin II reseptörü (tip AT_1) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve hipertansiyonunun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Anjiyotensin II'nin etkileri arasında vazokonstriksiyon, aldosteron sentezinin ve salımının uyarılması, kardiyak uyarım ve renal sodyum reabsorpsiyonu yer alır. Olmesartan, anjiyotensin II' nin, vasküler düz kas ve adrenal bez de dahil dokulardaki AT_1 reseptörüne bağını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılama etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT_1) reseptörlerinin olmesartan tarafından selektif antagonizması, plazma renin seviyelerinde ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar düşüşe yol açar.

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağlı olarak uzun süreli bir düşüşe sebep olur. Uzun süreli tedavide ilk doz hipotansiyonu ve taşifilaksiye dair veya tedavinin aniden kesilmesinden sonra hipertansiyonun geri dönüşüne dair bir kanıt yoktur.
Günde tek doz olmesartan medoksomil, 24 saatlik doz aralığında kan basıncının etkin ve düzgün bir şekilde azaltılmasını sağlar. Günde tek doz, aynı toplam günlük dozdaki günde iki doza benzer kan basıncı azalması sağlamıştır.
Sürekli tedavide, kan basıncını azaltma etkisinin önemli bir kısmı 2 haftalık tedaviden sonra gözlenmiş olmasına rağmen, kan basıncında maksimum azalmalar tedavinin başlamasından 8 hafta sonra elde edilmiştir.
Olmesartan medoksomilin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiktir. Tiyazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler, doğrudan sodyum ve klorür atılım miktarlarını yaklaşık eşdeğer miktarlarda artırarak renal tübüler elektrolit reabsorpsiyon mekanizmalarını etkiler. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron salgılamasını artırır ve bunun sonucunda da üriner potasyum ve bikarbonat kaybının artırır ve serum potasyumunu düşürür. Renin-aldosteron bağı anjiyotensin II'yle sağlanır ve bu nedenle de bir anjiyotensin II reseptörü antagonistinin aynı zamanda uygulanması, tiyazid diüretiklerle bağlantılı potasyum kaybını tersine çevirme eğilimi gösterir. Hidroklorotiyazidle, diürez başlangıcı dozdan yaklaşık 2 saat sonra ve en önemli etki de yaklaşık 4 saat sonra olur, etki ise yaklaşık 6-12 saat devam eder.
Epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki, hidroklorotiyazidle uzun süreli tedavi kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmaktadır.

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu, kan basıncında ilave düşüşler sağlar ve bu düşüşler de genelde her bir bileşenin dozuyla artar. Havuzlanmış plasebo kontrollü araştırmalarda, 20 mg/12.5 mg ve 20 mg/25 mg olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonları, plasebo çıkarıldıktan sonra sırasıyla 12/7 mmHg ve 16/9 mmHg'lik ortalama diastolik/sistolik kan basıncı düşüşlerine sebep olmuştur. Yaşın ve cinsiyetin, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisine cevap üzerinde klinik açıdan ilgili bir etkisi olmamıştır.
Olmesartan medoksomil 20 mg monoterapisiyle yeterince kontrol altına alınmayan hastalarda 12.5 ve 25 mg hidroklorotiyazid uygulaması, 24 saatlik diastolik/sistolik kan basınçlarında, olmesartan medoksomil monoterapi taban çizgisine nazaran, ambülatör kan basıncı izlemesiyle yapılan ölçümlere göre sırasıyla 7/5 mmHg ve 12/7 mmHg'lik ilave düşüşlere neden olmuştur. Taban çizgisine nazaran, geleneksel yöntemle yapılan ölçümlere göre ilave ortalama sistolik/diastolik kan basıncı düşüşleri sırasıyla 11/10 mmHg ve 16/11 mmHg'ydi.
Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisinin etkinliği uzun süreli (bir yıl) tedavi boyunca korunmuştur. Aynı zamanda uygulanan hidroklorotiyazid tedavisinin varlığında

veya yokluğunda olmesartan medoksomil tedavisinin kesilmesi, hipertansiyonun geri dönmesine sebep olmamıştır.
Sabit dozlu olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonunun mortalite ve kardiyovasküler morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır.

Emilim:

Olmesartan medoksomil gastrointestinal kanaldan absorpsiyon sırasında bağırsak mukozasında ve portal kanda esterazlarla farmakolojik olarak aktif metabolit olan olmesartana hızla dönüşür. Plazmada veya atılım ürünlerinde değişikliğe uğramamış olmesartan medoksomil veya yan zincir medoksomil kısmı tespit edilmemiştir. Bir tablet formülasyonundan olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25,6 olmuştur.
Olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}), olmesartan medoksomil oral dozundan sonra yaklaşık 2 saat içinde ulaşılır ve olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak lineer bir şekilde artmaktadır.
Gıdaların olmesartanın biyoyararlanımı üzerinde minimum etkisi vardır ve bu nedenle de olmesartan medoksomil gıdalarla birlikte veya gıdalar olmadan uygulanabilir.
Olmesartanın farmakokinetiğinde klinik açıdan ilgili, cinsiyete bağlı bir farklılık gözlenmemiştir.
Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur (%65-75). Plazma konsantrasyonları uygulanan dozla doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorbsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geciş zamanı yavaş olduğunda, örneğin besinlerle alındığında emilim artar. Plazma düzeyleri en az 24 saat boyunca izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5.6 ile 14.8 saat arasında değiştiği ve doruk plazma değerine dozdan sonra 1 ve 5 saat arasında ulaştığı gözlenmiştir.

Dağılım:

Olmesartan plazma proteinine yüksek oranda bağlanır (%99,7), fakat olmesartan ile aynı zamanda uygulanan diğer yüksek bağlı etkin maddeler arasındaki, klinik açıdan önemli protein bağı yer değiştirmesi etkileşimleri potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ile varfarin arasındaki, klinik açıdan önemli bir etkileşimin yokluğuyla doğrulanır). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilirdir. İntravenöz doz uygulamasından sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16-29 L/ kg).
Oral olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu uygulamasının ardından hidroklorotiyazid doruk konsantrasyonları süresi orta değeri, doz uygulamasından sonra 1,5-2 saattir. Hidroklorotiyazid, plazmada %68 oranında proteinlere bağlanır ve görünür dağılım hacmi 0,83-1,14 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Olmesartanın toplam plazmadan temizlenmesi tipik olarak 1,3 L/saattir (CV, %19) ve karaciğer kan akışına (yaklaşık 90 L/saat) nazaran yavaştır. ^{14}C-etiketli olmesartan medoksomilin tekli oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılır (büyük çoğunluğu, doz uygulamasından sonraki 24 saat içinde) ve geri kazanılan radyoaktivitenin geri kalanı feçesle atılır. %25, 6 sistemik biyoyararlanıma dayanarak, absorbe edilen olmesartan hem böbrek (yaklaşık %40), hem de karaciğer-safra yoluyla (yaklaşık %60) atılarak temizlenir. Tüm geri kazanılan radyoaktivite olmesartan olarak tanımlanmıştır. Başka önemli metabolit teşhis edilmemiştir. Olmesartanın enterohepatik geri dönüşümü minimumdur. Olmesartanın buyük kısmı safra yoluyla atıldığından, safra tıkanıklığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. bolüm 4.3.).

Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve değişmeden idrarla atılır.

Eliminasyon:

Olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü, çoklu oral doz uygulamasından sonra 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk 5 dozdan sonra ulaşılmıştır ve 14 gün tekrarlanan doz uygulamasından sonra başka bir akümülasyon görülmemiştir. Böbreklerden arınma yaklaşık 0,5-0,7 L/saattir ve dozdan bağımsızdır.

Hidroklorotiyazidin oral dozunun yaklaşık %60'ı 48 saat içinde değişmemiş etkin madde halinde elimine olur. Böbreklerden arınması yaklaşık 250-300 mL/dk.'dır.Terminal eliminasyon yarı ömrü 10-15 saattir, idrarla değişmemiş etkin madde halinde hemen hemen tamamen atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal bir şekilde artmaktadır. Olmesartanın kinetiği, hidroklorotiyazidle birlikte kullanılmaktan etkilenmez. Hidroklorotiyazidin yararlılığı olmesartan ile birlikte kullanıldığında %20 düşer. Ancak bu önemsiz düşük herhangi bir klinik sonuca neden olmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Hipertansiyon hastalarında, kararlı durumda olmesartan EAA, daha genç yaş grubuna göre, yaşlı hastalarda (65-75 yaş) yaklaşık %35, çok yaşlı hastalarda (≥75 yaş) yaklaşık %44 artmıştır (bkz. bolüm 4.2.).

Sınırlı verilere göre hidroklorotiyazidin sistemik klerensi sağlıklı ve hipertansif yaşlılarda, genç sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında düşüktür.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, kararlı durumda olmesartan EAA, sağlıklı kontrollere nazaran hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %62, %82 ve %179 artmıştır (bkz. bölüm 4.2., 4.4.).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hidroklorotiyazidin yarılanma ömrü uzar.

Karaciğer yetmezliği:

Tekli oral uygulamadan sonra, olmesartan EAA değerleri, hafif ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda karşılık gelen sağlıklı kontrollerine nazaran sırasıyla %6 ve %65 daha yüksek olmuştur. Sağlıklı deneklerde, hafif karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda ve orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dozdan 2 saat sonra bağlanmamış olmesartan fraksiyonu sırasıyla %0,26, %0,34 ve %0,41 olmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2. 4.4.).

Karaciğer yetmezliği hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının toksik potansiyeli, sıçanlarda ve köpeklerde 6 aya kadar tekrarlamalı doz oral toksisite araştırmalannda değerlendirilmiştir. Bu sınıftaki diğer tıbbi ürünlerde ise, toksikolojik hedef organ böbrektir. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu fonksiyonel renal değişiklikleri (serum üre nitrojeninde ve serum kreatininde artışlar) artmıştır. Yüksek dozajlar, muhtemelen renal bir hemadinamik değişim vasıtasıyla (tübüler hipoksi ve tübüler hücre dejenerasyonuyla birlikte hipotansiyondan kaynaklanan düşük renal perfüzyon) sıçanlann ve köpeklerin böbreklerinde tübüler dejenerasyon ve rejenerasyona sebep olmuştur. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu, ayrıca, alyuvar parametrelerinde (eritrosit, hemoglobin ve hematokrit) bir düşüşe ve kalp ağırlığında azalmaya sebep olmuştur.

Bu etkiler diğer AT_1 reseptörü antagonistleri ve ADE inhibitörleri için de gözlenmiştir ve yüksek olmesartan medoksomil dozajlarının farmakolojik etkisiyle indüklendiği ve tavsiye edilen terapötik dozlarda insanlarla ilgili olmadığı düşünülmektedir.

İçeriğindeki her bir bileşenin ve kombinasyonun kullanıldığı genotoksisite araştırmaları, klinik açıdan ilgili genotoksik bir aktiviteye ait herhangi bir belirti ortaya koymamıştır.

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

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edilen farelerde veya sıçanlarda teratojenite kanıtı yoktur. Bu sınıf bir tıbbi üründen beklendiği gibi, gebelik sırasında olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarıyla tedavi edildiklerinde sıçanlarda fetal toksisite gözlenmiştir (önemli derecede azalan fetal vücut ağırlıklarıyla kanıtlanır) (bkz. bölüm 4.3. ve 4.6.).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz PH 112

Kolloidal silikon dioksit

Hidroksi propil selüloz low

Magnezyum stearat

Film kaplama

Makrogol (PEG) 3350 toz

Talk

Polivinil alkol hidrolize

Titanyum dioksit (E171)

Talk-kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

İlgili değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/alüminyum blister

28 ve 84 film kaplı tabletli ambalajlar.

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

Kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad.

34349 Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

243/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ