

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLMEDAY PLUS 20 mg/12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil 20.00 mg

Hidroklorotiyazid 12.50 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat DC 71.50 mg

Kroskarmelloz sodyum 8.00 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Turuncu, oblong, bikonveks film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi.

OLMEDAY PLUS 20 mg/12.5 mg film tablet sabit doz kombinasyonu, tek başına olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde

OLMEDAY PLUS 20 mg/12.5 mg film tablet başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir.

Tek başına 20 mg olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan 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. Kısım 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:

OLMEDAY PLUS 20 mg/12.5 mg film tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film tablet, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

OLMEDAY PLUS hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 ml/dk.) bulunan hastalarda kullanıldığında böbrek fonksiyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Kısım 4.4). OLMEDAY PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.) (Bkz. Kısım 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

OLMEDAY 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

- Etkin maddelere, yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Kısım 6.1) veya diğer sülfonamid türevli maddelere (hidroklorotiyazid bir sülfonamid türevi tıbbi üründür) aşırı duyarlılık.
- Hamilelik (Bkz. Kısım 4.6).
- Emzirme (Bkz. Kısım 4.6).
- 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.

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 OLMEDAY 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:

OLMEDAY PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk.) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Kısım 4.3). Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi \geq 30 ml/dk., < 60 ml/dk.) bulunan hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, bu gibi hastalarda, OLMEDAY PLUS 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 OLMEDAY PLUS 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 OLMEDAY PLUS kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Kısım 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bulunan hastalarda OLMEDAY PLUS kullanımı kontrendikedir (Bkz. Kısım 4.3, 5.2).

Aortik ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi, aortik veya mitral stenoz ya da obstrüktif 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 OLMEDAY 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. Kısım 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 tiazidler 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 bozukluklarıdır (Bkz. Kısım 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. Kısım 4.5). Tersine, OLMEDAY PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT₁) 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) OLMEDAY PLUS'la birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Kısım 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretik etkili hiponatremiyi azalttığına veya engellediğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Klorür eksikliği genelde hafiftir ve çoğu zaman tedavi gerektirmez.

Tiazidler 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 tiazidler kesilmelidir.

Tiazidlerin, hipomagnezimiye sebep olabilecek idrarla magnezyum atılımını artırdığı gösterilmiştir.

Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi oluşabilir.

Lityum:

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve tiazid kombinasyonu içeren diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, OLMEDAY PLUS ve lityumun aynı anda uygulanması tavsiye edilmez (Bkz. Kısım 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 enfarktüse 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

OLMEDAY PLUS'ın her bir film tabletinde 71.50 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

OLMEDAY PLUS'ın her bir film tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki gözlenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Olmesartan medoksomil ve Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:

OLMEDAY PLUS'ın diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Lityum:

Lityumun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle ve nadiren anjiyotensin II antagonistleriyle birlikte uygulanması esnasında, serum lityum konsantrasyonlarında geri

dönüflü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Ayrıca, tiyazidler lityumun renal klerensini azaltır ve bunun sonucu olarak lityum toksisitesi riski artabilir. Bu nedenle, OLMEDAY PLUS'ın ve lityumun birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Kısım 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Diğer ilaçların OLMEDAY PLUS'ı etkileme potansiyeli

Baklofen:

Antihipertansif etki potansiyelize 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 ve bunun ardından periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

OLMEDAY PLUS'ın amifostin ile birlikte kullanımı:

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

OLMEDAY PLUS'ın diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanımı:

Diğer antihipertansif tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığı takdirde OLMEDAY PLUS'ın kan basıncı düşürücü etkisi artırabilir.

OLMEDAY PLUS'ın alkol, barbitüratlar, narkotik ajanlar ya da antidepresanlar ile birlikte kullanımı

Ortostatik hipotansiyon potansiyelize 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 düzeylerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. Kısım 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi ürün OLMEDAY 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 tubokürarin):

Hidroklorotiyazid, nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyelize edebilir.

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünün dozajının ayarlanması gerekebilir (bkz. Kısım 4.4).

Metformin:

Hidroklorotiyazide bağılı 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, ürikozürük 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 siklofosamid, metotreksat):

Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbrekler yoluyla atılımını azaltabilir ve bunların miyelosüpresif etkilerini potansiyelize edebilir.

Salisilatlar:

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

Diğer ilaçların hidroklorotiyazidi 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. Kısım 4.4) potansiyelize olabilir. Bu nedenle, bunların birlikte kullanılması önerilmez.

Kolestiramin ve Kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

OLMEDAY 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 taşıkardi) indükleyici tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir; hipokalemi torsades de pointes'i (ventriküler taşıkardi) 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).

Antikolinergik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):

Gastrointestinal motiliteyi ve mide boşaltım hızını azaltarak tiyazid grubu diüretiklerin biyoyararlanımı artırır.

Hidroklorotiyazidin metildopa ile birlikte kullanımı

Hidroklorotiyazid ve metildopanın birlikte kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiyle ilgili tek tük vakalar bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazidin siklosporin ile birlikte kullanımı

Siklosporinle birlikte uygulanan tedavi, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

Hidroklorotiyazidin tetrasiklinler ile birlikte kullanımı

Tetrasikliklerin ve tiyazidlerin birlikte uygulanması, üre düzeylerinde tetrasiklinle indüklenen yükselmenin riskini artırır. Bu etkileşim muhtemelen doksisisiklin için geçerli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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

OLMEDAY PLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. OLMEDAY PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Bir önlem olarak, OLMEDAY PLUS hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. Hamilelik belirlenirse, OLMEDAY PLUS en kısa sürede kesilmelidir. Bu sebeple, hamileliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde OLMEDAY PLUS'ın kullanımı kontrendikedir.

OLMEDAY PLUS'ın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonu hayvan araştırmaları bir teratojenik etki ortaya koymamıştır; ancak fetotoksitate göstermiştir (Bkz. Kısım 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 OLMEDAY PLUS'a maruz kalırsa 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 OLMEDAY PLUS'ın kullanımı kontrendikedir (bkz. Kısım 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 kombinasyonlarında:

20 mg/12.5 mg veya 20 mg/25 mg dozajlarında 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 baş ağrısı sıklığının biraz artmasına rağmen, yaş (\leq 65 yaşa karşı $<$ 65 yaş), cinsiyet veya ırkla ilgili olmadığı görülmüştür.

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20 mg/12.5 mg – 20 mg/25 mg'deki 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'da % 2,6 ve plaseboda % 1,3).

Potansiyel klinik etkisi bulunan advers olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperürisemi, hipertrigliseridemi.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi.

Yaygın olmayan: Senkop.

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon.

Dermatolojik bozukluklar

Yaygın olmayan: Kızarıklık, ekzema.

Genel bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk.

Yaygın olmayan: Zayıflık.

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan potasyumu düşmesi, kan potasyumu artışı, kan kalsiyumu artışı, kan üresi artışı, kan lipidleri artışı.

Laboratuvar testleri:

Klinik araştırmalarda, standart laboratuvar 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, OLMEDAY PLUS'la yapılan klinik araştırmalarda gözlenmese dahi, bu ürünün potansiyel istenmeyen etkileri olabilir.

Olmessartan medoksomil:

Pazarlama sonrası deneyimler

Pazarlama sonrası deneyimlerde aşğıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bunlar, sistem organ sınıfıyla listelenmiş ve řu tanımlamayı kullanan sıklık başlıkları altında sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor), ayrı raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Öksürük.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek: Karın ağrısı, bulantı, kusma.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Pruritus, ekzantem, kızarıklık, anjiyonörotik ödem, alerjik dermatit, yüz ödemi ve ürtiker gibi alerjik koşullar.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas krampı, miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Asteni, yorgunluk, letarji, kırıklık gibi astenik koşullar.

Araştırmalar

Çok seyrek: Kan kreatinin 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 yıl) tedavide, günde bir kez 10-20 mg olmesartan medoksomilde advers olaylara bağlı geri çekilme insidansı %3,7'dir.

Olmesartan medoksomille yapılan 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 başlıkları altında sıralanmıştır.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjina pektoris.

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Bronşit, öksürük, farenjit, rinit.

Gastrointestinal hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kızarıklık.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artirit, sırt ağrısı, iskelet ağrısı.

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın: Hematüri, idrar yolu enfeksiyonu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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

Laboratuvar 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 laboratuvar advers olaylar (plaseboya nazaran nedensellik veya insidanstan bağımsız olarak) şunlardır:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Yüksek kreatinin fosfokinaz, hipertrigliseridemi, hiperürisemi.

Seyrek: Hiperkalemi.

Hepato-bilier hastalıkları

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 hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo.

Göz hastalıkları

Seyrek: Ksantopsi, geçici bulanık görme, gözyaşı salgısı azalması.

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Kardiyak aritmi

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon.

Seyrek: Nekroza sebep olan damar iltihabı (vaskülit, deri vaskülit), tromboz, embolizm.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Dispne (interstitiyel pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Gastrik iritasyon, bulantı, kusma, diyare, kabızlık, meteorizm ve karın ağrısı.

Çok seyrek: Paralitik ileus.

Seyrek: Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Fotosensitivite reaksiyonları, kızarıklık, ürtiker.

Seyrek: Eritemli deri lupusu benzeri reaksiyonlar, eritemli deri lupusunun tekrar aktivasyonu, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas spazmı, kas zayıflığı, parezis.

Böbrek ve idrar hastalıkları

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

Üreme sistemi hastalıkları

Seyrek: Ereksiyon bozukluğu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Zayıflık, baş ağrısı ve yorgunluk.

Seyrek: Ateş.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

OLMEDAY 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 reseptör antagonistleri ve diüretikler

ATC kodu: C09DA08

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

Olmesartan medoksomil oral olarak aktif, selektif anjiyotensin II reseptörü (tip AT₁) antagonistidir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaaktif hormonudur ve hipertansiyonun 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 AT₁ reseptörüne bağını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılama etkilerini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT₁) 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 tiazid diüretiktir. Tiazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler, 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 kaybını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Renin-aldosteron bağı anjiyotensin II'yle sağlanır ve bu nedenle de bir anjiyotensin II reseptörü antagonistinin aynı zamanda uygulanması, tiazid 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 alınamayan hastalarda 12,5 mg 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'yd.

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 absorpsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geçiş 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 değiştii 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 dūřüktür (olmesartan medoksomil ile varfarin arasındaki, klinik açıdan önemli bir etkileşimin yokluğuyla doğrulanır). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilir. İntravenöz doz uygulamasından sonra ortalama dağılım hacmi dūřüktür (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. ¹⁴C-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 büyük kısmı safra yoluyla atıldığından, safra tıkanıklığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Kısım 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 akümülyasyon 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 oranında düşer. Ancak bu önemsiz düşüş herhangi bir klinik sonuca neden olmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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. Kısım 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. Kısım 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. Kısım 4.2, 4.4).

Karaciğer yetmezliği hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonlarının toksik potansiyeli, sıçanlarda ve köpeklerde 6 aya kadar tekrarlamalı doz oral toksisite araştırmalarında 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 dejenerasyonu ile birlikte

hipotansiyondan kaynaklanan düşük renal perfüzyon) sıçanların 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 AT₁ 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. Kısım 4.3 ve 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz

Laktoz Monohidrat DC

Kroskarmelloz Sodyum

Hidroksi Propil Metil Selüloz

Magnezyum Stearat

Titanyum Dioksit (E171)

Sarı Demir Oksit (E172)

Kırmızı Demir Oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OLMEDAY PLUS 28 ve 84 film tablet Al/Al blister ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Novitas İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Tozkoşparan Mahallesi General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:8

Güngören / İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 76 41

Faks: 0 212 481 76 41

e-mail: info@novitasilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

229/79

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 01.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ