

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OLSART PLUS 20 mg /12.5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Olmesartan medoksomil.....20 mg  
Hidroklorotiyazid.....12.5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Cellactose 80(laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı), mikrokristalin selüloz)... 89 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Yuvarlak, bombeli, sarı renkli film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

OLSART PLUS sabit doz kombinasyonu, tek başına olmesartan medoksomille kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan yetişkin hastalarda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinlerde*

OLSART PLUS başlangıç tedavisi olarak kullanım için değil, ancak tek başına 20 mg olmesartan medoksomille yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Klinik olarak uygun olduğunda, ve maksimal antihipertansif etkinin, tedavi başlangıcından yaklaşık 8 hafta sonra görüleceği göz önünde bulundurularak (bkz. Bölüm 5.1) 20 mg olmesartan medoksomille monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir. İçerisindeki her bir bileşenin dozunun 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.

**Uygulama şekli:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

OLSART PLUS günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır. Tablet yeterli miktarda sıvı (örneğin 1 bardak su) ile yutularak alınmalıdır. Tablet çiğnenmemelidir ve her gün aynı zamanda alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler****Böbrek yetmezliği:**

OLSART 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). OLSART PLUS şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk.) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**Karaciğer yetmezliği:**

OLSART PLUS hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil olup, günlük maksimum doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Diüretiklerle ve/veya diğer antihipertansif ilaçlarla tedavi gören ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan basıncının ve böbrek fonksiyonunun yakın takibi önerilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. OLSART PLUS ileri derecede karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2), kolestaz ve safra kesesi tıkanıklığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

OLSART PLUS'ın çocuklar ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Konu ile ilgili veri bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalara, erişkinler ile aynı kombinasyon dozu önerilir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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.

Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

OLSART PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 mL/dk./1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**İntravasküler hacim azalması:**

Yoğun diüretik tedavisi, tuz tüketiminin kısıtlanması, diyare veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azalması olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon olabilir. Bu gibi koşullar OLSART 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:**

OLSART PLUS, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk.) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Hafif ile orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\geq$  30 mL/dk., < 60 mL/dk.) bulunan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, bu gibi hastalarda, OLSART PLUS dikkatli uygulanmalıdır ve serum potasyum, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda tiyazid diüretikle bağlantılı azotemi olabilir. Böbrek yetmezliği gelişimi belirginleştiği takdirde tedavinin gerekliliği yeniden değerlendirilmeli, gerektiğinde diüretik tedavisi sona erdirilmelidir. Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda OLSART PLUS uygulamasıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır.

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

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 hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği, kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bulunan hastalarda OLSART PLUS kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 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 inhibisyonu ile etki eden anti-hipertansif tıbbi ürünlere cevap vermez. Bu nedenle, bu gibi hastalarda OLSART PLUS kullanımı tavsiye edilmez.

Metabolik ve endokrin etkileri:

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülin ve oral hipoglisemik ajanların dozlarının ayarlanması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Klinik olarak belirti vermeyen diyabet, tiyazid tedavisi sırasında belirginleşebilir.

Kolesterol ve trigliserid seviyelerinin artması, tiyazid diüretik tedavisiyle bağlantılı olduğu bilinen istenmeyen etkilerdendir.

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 bozukluklardır (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 en yüksektir (bkz. Bölüm 4.5).

Tersine, OLSART PLUS'ın olmesartan medoksomil bileşeni yoluyla anjiyotensin-II reseptörlerindeki (AT1) antagonist etkisinden 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) OLSART PLUS ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Olmesartan medoksomilin diüretiklerin indüklediği 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, hipomagneziye sebep olabilecek şekilde 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, OLSART PLUS ve lityumun aynı anda uygulanması tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

#### Sprue-benzeri enteropati:

Nadir durumlarda, olmesartan alan hastalarda ilaca başlandıktan sonra birkaç ay ila yıllar arasında, muhtemelen lokalize gecikmiş hipersensitivite nedeniyle şiddetli, kronik diyare ile kilo kaybı bildirilmiştir. Hastaların intestinal biyopsisi genellikle villöz atrofi gösterir. Bir hasta olmesartan ile tedavi sırasında bu semptomları geliştirirse ve başka belirgin bir etiyoloji yoksa olmesartan tedavisi hemen kesilmelidir ve yeniden başlanmamalıdır. Olmesartanı bıraktıktan sonraki haftada diyarede bir iyileşme olmazsa başka bir uzmanın da (örn. gastroenterolog) görüşünün alınması düşünülmelidir.

#### Akut miyop ve sekonder dar açılı glokom:

Bir sülfonamid türü olan hidroklorotiyazid, kısa süreli akut miyop ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanan idiosinkratik bir reaksiyona yol açabilir. Semptomlar, görüş keskinliğinin azalmaya başlaması veya oküler ağrı içerir ve bu semptomlar tipik olarak ilaca başladıktan saatler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Akut dar açılı glokom tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına yol açabilir. Primer tedavi, hidroklorotiyazidin mümkün olan en kısa süre içerisinde kesilmesidir. İntraoküler basınç kontrol altına alınamazsa acil tıbbi ve cerrahi tedavilere başvurulması düşünülebilir. Sülfonamid ve penisilin alerjisi geçmişi, akut dar açılı glokom gelişimine yönelik bir risk faktörü olabilir.

#### Melanom dışı cilt kanseri:

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

#### Etnik farklılıklar:

Bütün diğer anjiyotensin II antagonistlerinde olduğu gibi, olmesartan medoksomilin kan basıncını düşürme etkisi siyah ırka mensup hastalarda siyah ırka mensup olmayan hastalara göre biraz daha düşüktür; bunun muhtemel sebebi hipertansiyonlu siyahi popülasyonda düşük renin durumu prevalansının daha yüksek olmasıdır.

#### Anti-doping test:

Hidroklorotiyazid içermesinden dolayı bu ürün anti-doping testlerinin pozitif çıkmasına neden olabilir.

**Gebelik:**

Gebelik esnasında anjiyotensin II antagonistlerine başlanmamalıdır. Anjiyotensin II antagonisti ile tedavinin sürdürülmesinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, hamile kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenlik 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).

**Diğerleri:**

Genel arteriyosklerozda, iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı 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 diüretiklerin kullanımıyla, sistemik lupus eritematozus şiddetlenmesi veya aktivasyonu rapor edilmiştir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **Olmesartan medoksomil ve Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:**

###### **Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler**

###### **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, OLSART PLUS ve lityumun birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Bu kombinasyonun kullanılması mutlaka gerekliyse, serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

###### **Birlikte kullanımı dikkat gerektirenler**

###### **Baklofen:**

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

###### **Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar:**

NSAİİ'ler (yani asetilsalisilik asit (>3 g/gün), COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'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 bu ilaçların birlikte uygulanmasına başlanmasını takiben periyodik olarak böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

#### Birlikte kullanımı dikkate alınması gerekenler

##### Amifostin

Antihipertansif etki potansiyelize olabilir.

##### Diğer antihipertansif ajanlar:

Diğer antihipertansif tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığı takdirde OLSART PLUS'ın kan basıncı düşürücü etkisi artabilir.

##### Alkol, Barbitüratlar, Narkotik ajanlar ya da Antidepresanlar ile birlikte kullanımı

Ortostatik hipotansiyon potansiyelize olabilir.

#### **Olmesartan medoksomil ile bağlantılı etkileşimler:**

##### Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler

##### ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokörleri veya aliskiren:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

##### Potasyum seviyelerini etkileyen tıbbi ürünler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilgili deneyimler, potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum destekleyici ajanların, potasyum içeren ve sofra tuzu yerine kullanılan ürünlerin ya da serum potasyum düzeylerini artırabilecek başka tıbbi ürünlerin (örneğin heparin, ADE inhibitörleri) bu ilaçla birlikte kullanımının serum potasyum düzeylerinde artışlara yol açabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4). Potasyum düzeylerini etkileyen tıbbi bir ürün OLSART PLUS ile birlikte verilecekse, plazma potasyum seviyelerinin izlenmesi önerilir.

##### Safra asidi bağlayıcı madde kolesevelam:

Safra asidi bağlayıcı maddesi kolesevelam hidroklorürün eş zamanlı uygulanması olmesartanın sistemik maruziyetini ve pik plazma konsantrasyonunu azaltır ve t<sub>1/2</sub>'yi düşürür. Olmesartan medoksomilin kolesevelam hidroklorürden en az 4 saat önce uygulanması ilaç etkileşim etkisini azaltmıştır. Olmesartan medoksomilin kolesevelam hidroklorür dozundan en az 4 saat önce uygulanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2)

#### **Ek Bilgiler:**

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 sağlıklı deneklerde uygulanması bu bileşenlerin farmakokinetikleri 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 enzimleri tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmez.

### **Hidroklorotiyazid ile bağlantılı etkileşimler:**

#### *Birlikte kullanımı tavsiye edilmeyenler*

##### 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 atılımını artırıcı etkisi (bkz. Bölüm 4.4) potansiyelize olabilir. Bu nedenle, bunların birlikte kullanılması önerilmez.

#### *Birlikte kullanımı dikkat gerektirenler*

##### Kalsiyum tuzları:

Tiyazid grubu diüretikler, atılımın azalması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Eğer kalsiyum destekleyici ajanların verilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

##### Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Anyon değiştirici reçinelerin varlığı hidroklorotiyazidin emilimini azaltır.

##### Dijital glikozidler:

Tiyazidle indüklenen hipokalemi ya da hipomagnezemi, dijitalle indüklenen kardiyak aritmilerin başlamasını kolaylaştırabilir.

##### Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

OLSART PLUS serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünlerle (örneğin dijital glikozidler ve antiaritmikler) ve aşağıda belirtilen torsades de pointes (ventriküler taşikardi) indükleyici tıbbi ürünlerle (bazı antiaritmikler de dahil olmak üzere) birlikte uygulandığında, serum potasyum düzeylerinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir; hipokalemi torsades de pointes için (ventriküler taşikardi) predispozan 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, pimozi, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örneğin bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, terfenadin, vinsamin IV).

Nondepolarizan iskelet kası gevşeticiler (örneğin tubokurarin):

Hidroklorotiyazid, nondepolarizan iskelet kası gevşeticilerin etkisini potansiyelize edebilir.

Antikolinerjik ajanlar (örneğin atropin, biperiden):

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

Antidiyabetik tıbbi ürünler (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik tıbbi ürünün dozunun 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, ürikozürük tıbbi ürünlerin dozlarının ayarlanması gerekebilir. Probenesid ya da sulfinpirazonun dozlarının artırılması gerekebilir. Bir tiyazidle birlikte uygulanması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Amantadin:

Tiyazidler amantadininin neden olduğu advers etkilerin riskini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar (örneğin siklofosfamid, 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.

Metildopa:

Hidroklorotiyazid ve metildopanin birlikte kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiyle ilgili istisnai vakalar bildirilmiştir.

Siklosporin:

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

Tetrasiklinler:

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

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

##### Gebelik dönemi

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

##### Olmesartan medoksomil:

Anjiyotensin II antagonistleri gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyet ile ilgili teratojenite riskinin epidemiyolojik kanıtı nihai olmamakla birlikte; az da olsa bir risk artışı göz ardı edilemez. Her ne kadar anjiyotensin II antagonistleriyle ilişkili risk ile ilgili kontrollü epidemiyolojik veri bulunmasa da, bu ilaç sınıfı için benzer riskler söz konusu olabilir. Anjiyotensin reseptör blokör tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, hamile kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II antagonistleri ile yapılan tedavi derhal durdurulmalı ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anjiyotensin II antagonist tedavisinin, insanlarda fetotoksositeye (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramniyoz ve kafatası osifikasyon geriliği) ve neonatal toksositeye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (Ayrıca bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinde ve sonrasında anjiyotensin II antagonistlerine maruz kalındığında böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrol edilmesi önerilmektedir. Anneleri anjiyotensin II antagonisti ile tedavi gören bebekler hipotansiyona karşı yakından takip edilmelidir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

##### Hidroklorotiyazid:

Gebelik döneminde, özellikle de ilk trimesterde hidroklorotiyazid kullanımıyla elde edilen deneyim sınırlıdır. Hayvan araştırmaları yeterli değildir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Farmakolojik etki mekanizması temel alındığında, 2. ve 3. trimesterde hidroklorotiyazid kullanımı feto-plasental perfüzyona zarar verebilir: fetüs ve yeni doğan üzerinde ikterus, elektrolit dengesi bozukluğu ve trombositopeni gibi etkilere neden olabilir.

Plazma volümünde azalma ve plasenta hipoperfüzyonu riski nedeniyle, hastalığın seyri üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı takdirde, gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon ya da preeklampsi için hidroklorotiyazid kullanılmamalıdır. Diğer tedavilerin kullanılmadığı nadir durumlar haricinde, gebe kadınlardaki esansiyel hipertansiyonun tedavisinde hidroklorotiyazid kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

#### Olmesartan medoksomil:

Olmesartan medoksomil kullanımına ilişkin veri olmaması nedeniyle, emzirme döneminde OLSART PLUS kullanımı önerilmez. Özellikle yenidoğan veya prematüre bebeklerin emzirilmesi sırasında, laktasyon döneminde daha iyi güvenlik profiline sahip, alternatif tedaviler kullanılması önerilir.

#### Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, düşük miktarlarda insan sütüne geçer. Yoğun diürece neden olan yüksek tiyazid dozları süt üretimini inhibe edebilir.

Anne sütüyle beslenme sırasında OLSART PLUS kullanımı önerilmez. Anne sütüyle beslenme sırasında OLSART PLUS kullanılması durumunda, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Üreme yeteneği üzerinde yeterli data yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

OLSART PLUS'ın araba ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede bir etkisi vardır. Antihipertansif tedavi gören hastalarda sersemlik ve bitkinlik hissi oluşabilir, bu reaksiyon verme kabiliyetini zayıflatabilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

OLSART PLUS tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%2,9), sersemlik (%1,9) ve yorgunluk hissidir (%1,). Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğine yol açabilecek volüm azalmasına neden olabilir veya şiddetlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

20/12.5 mg veya 20/25 mg dozlarında 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 reaksiyonların genel sıklığı plasebodakine benzerdi. Advers reaksiyonlara bağlı olarak tedavinin kesilmesi de, olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid 20/12.5 mg - 20/25 mg (%2) ve plasebo (%3) gruplarında benzerdi. Olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid tedavisinde advers reaksiyonların plaseboya göre genel sıklığının 75 yaş ve üzeri hastalarda sersemlik sıklığının biraz artmasına rağmen, yaş (< 65 yaşa karşı  $\geq 65$  yaş), cinsiyet veya ırkla ilgili olmadığı görülmüştür.

OLSART PLUS'ın güvenilirliği, yüksek doz kombinasyon olan 40/12.5 mg ve 40/25 mg'lık dozlarda olmesartan medoksomil ile birlikte hidroklorotiyazid alan 3709 hastanın katıldığı klinik çalışmalarda incelenmiştir.

OLSART PLUS ile yapılan klinik çalışmalar, onay sonrası güvenlik çalışmaları ve spontan raporlarda görülen advers reaksiyonlar ile ilacın içerdiği etkin maddeler olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazidin bilinen güvenlik profillerine dayalı advers reaksiyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Aşağıdaki terimler advers reaksiyonları sınıflandırmak için kullanılmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ) (yaygın ( $\geq 1/100 < 1/10$  arası); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000 < 1/100$  arası); seyrek ( $\geq 1/10,000 < 1/1,000$  arası); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| MedDRA Sistem Organ Sınıfı                                                  | Advers reaksiyonlar                                                            | Sıklık         |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                             |                                                                                | OLSART PLUS    | Olmesartan     | HCTZ           |
| <b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b>                                         | Tükürük bezi iltihabı                                                          |                |                | Seyrek         |
| <b>İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)</b> | Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom) |                |                | Bilinmiyor     |
| <b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>                                     | Aplastik anemi                                                                 |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Kemik iliği depresyonu                                                         |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Hemolitik anemi                                                                |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Lökopeni                                                                       |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Nötropeni/ Agranülositoz                                                       |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Trombositopeni                                                                 |                | Yaygın olmayan | Seyrek         |
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>                                      | Anaflaktik reaksiyonlar                                                        |                | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| <b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>                                 | Anoreksi                                                                       |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                                             | Glikozüri                                                                      |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hiperkalsemi                                                                   |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hiperkolesterolemi                                                             | Yaygın olmayan |                | Çok yaygın     |
|                                                                             | Hiperglisemi                                                                   |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hiperkalemi                                                                    |                | Seyrek         |                |
|                                                                             | Hipertrigliseridemi                                                            | Yaygın olmayan | Yaygın         | Çok yaygın     |
|                                                                             | Hiperürisemi                                                                   | Yaygın olmayan | Yaygın         | Çok yaygın     |
|                                                                             | Hipokloremi                                                                    |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hipokloremik alkaloz                                                           |                |                | Çok seyrek     |
|                                                                             | Hipokalemi                                                                     |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hipomagnezemi                                                                  |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hiponatremi                                                                    |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Hiperamilazemi                                                                 |                |                | Yaygın         |
| <b>Psikiyatrik hastalıklar</b>                                              | Apati                                                                          |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Depresyon                                                                      |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Huzursuzluk                                                                    |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Uyku bozuklukları                                                              |                |                | Seyrek         |
| <b>Sinir hastalıkları sistemi</b>                                           | Konfüzyon                                                                      |                |                | Yaygın         |
|                                                                             | Konvülsiyon                                                                    |                |                | Seyrek         |
|                                                                             | Bilinç bozukluğu (örneğin bilinç kaybı gibi)                                   | Seyrek         |                |                |
|                                                                             | Sersemlik /baş dönmesi                                                         | Yaygın         | Yaygın         | Yaygın         |
|                                                                             | Baş ağrısı                                                                     | Yaygın         | Yaygın         | Seyrek         |

|                                                               |                                                        |                |                |                |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                               | İştahsızlık                                            |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                               | Parestezi                                              |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Postural sersemlik                                     | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                               | Somnolans                                              | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                               | Senkop                                                 | Yaygın olmayan |                |                |
| <b>Göz hastalıkları</b>                                       | Gözyaşı salgısı azalması                               |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Geçici bulanık görme                                   |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Varolan miyopun kötüleşmesi                            |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                               | Akut miyop ve sekonder dar açılı glokom                |                |                | Bilinmiyor     |
|                                                               | Ksantopsi                                              |                |                | Seyrek         |
| <b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>                         | Vertigo                                                | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Seyrek         |
| <b>Kardiyak hastalıklar</b>                                   | Anjina pectoris                                        |                | Yaygın olmayan |                |
|                                                               | Kardiyak aritmi                                        |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Palpitasyonlar                                         | Yaygın olmayan |                |                |
| <b>Vasküler hastalıklar</b>                                   | Embolizm                                               |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Hipotansiyon                                           | Yaygın olmayan | Seyrek         |                |
|                                                               | Nekrotizan damar iltihabı (vaskülit, kütanöz vaskülit) |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Ortostatik hipotansiyon                                | Yaygın olmayan |                | Yaygın olmayan |
|                                                               | Tromboz                                                |                |                | Seyrek         |
| <b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar</b> | Bronşit                                                |                | Yaygın         |                |
|                                                               | Bronşit                                                |                | Yaygın         |                |
|                                                               | Öksürük                                                | Yaygın olmayan | Yaygın         |                |
|                                                               | Dispne                                                 |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Interstisyel pnömoni                                   |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Farenjit                                               |                | Yaygın         |                |
|                                                               | Pulmoner ödem                                          |                |                | Seyrek         |
|                                                               | Respiratuvar distres                                   |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                               | Rinit                                                  |                | Yaygın         |                |
| <b>Gastrointestinal hastalıklar</b>                           | Abdominal ağrı                                         | Yaygın olmayan | Yaygın         | Yaygın         |
|                                                               | Konstipasyon                                           |                |                | Yaygın         |
|                                                               | Diyare                                                 | Yaygın olmayan | Yaygın         | Yaygın         |
|                                                               | Dispepsi                                               | Yaygın olmayan | Yaygın         |                |
|                                                               | Gastrik iritasyon                                      |                |                | Yaygın         |

|                                                                 |                                                 |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                 | Gastroenterit                                   |                | Yaygın         |                |
|                                                                 | Meteorizm                                       |                |                | Yaygın         |
|                                                                 | Bulantı                                         | Yaygın olmayan | Yaygın         | Yaygın         |
|                                                                 | Pankreatit                                      |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Paralitik ileus                                 |                |                | Çok seyrek     |
|                                                                 | Kusma                                           | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın         |
|                                                                 | Sprue-benzeri enteropati (bkz. Bölüm 4.4)       |                | Çok seyrek     |                |
| <b>Hepato-bilier hastalıklar</b>                                | Akut kolesistit                                 |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık)       |                |                | Seyrek         |
| <b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>                      | Alerjik dermatit                                |                | Yaygın olmayan |                |
|                                                                 | Anaflaktik cilt reaksiyonları                   |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Anjiyonörotik ödem                              | Seyrek         | Seyrek         |                |
|                                                                 | Kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Egzama                                          | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                 | Eritem                                          |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                                 | Eksantem                                        |                | Yaygın olmayan |                |
|                                                                 | Fotosensitivite reaksiyonları                   |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                                 | Pirürit (kaşıntı)                               |                | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
|                                                                 | Purpura                                         |                |                | Yaygın olmayan |
|                                                                 | Döküntü                                         | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
|                                                                 | Lupus eritematozus'un tekrar aktivasyonu        |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Toksik epidermal nekroliz                       |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Ürtiker                                         | Seyrek         | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| <b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b> | Artralji                                        | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                 | Artrit                                          |                | Yaygın         |                |
|                                                                 | Sırt ağrısı                                     | Yaygın olmayan | Yaygın         |                |
|                                                                 | Kas spazmı                                      | Yaygın olmayan | Seyrek         |                |
|                                                                 | Kas zayıflığı                                   |                |                | Seyrek         |
|                                                                 | Miyalji                                         | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |                |

|                                                                    |                                              |                |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                    | Kol ve bacaklarda ağrı                       | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                    | Parezi                                       |                |                | Seyrek         |
|                                                                    | İskelet ağrısı                               |                | Yaygın         |                |
| <b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>                           | Akut böbrek yetmezliği                       | Seyrek         | Seyrek         |                |
|                                                                    | Hematüri                                     | Yaygın olmayan | Yaygın         |                |
|                                                                    | İnterstisyel nefrit                          |                |                | Seyrek         |
|                                                                    | Böbrek yetmezliği                            |                | Seyrek         |                |
|                                                                    | Böbrek disfonksiyonu                         |                |                | Seyrek         |
|                                                                    | İdrar yolu enfeksiyonu                       |                | Yaygın         |                |
| <b>Üreme sistemi ve meme</b>                                       | Erektile disfonksiyon                        | Yaygın olmayan |                | Yaygın olmayan |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> | Asteni                                       | Yaygın         | Yaygın olmayan |                |
|                                                                    | Göğüs ağrısı                                 | Yaygın         | Yaygın         |                |
|                                                                    | Yüzde ödem                                   |                | Yaygın olmayan |                |
|                                                                    | Yorgunluk                                    | Yaygın         | Yaygın         |                |
|                                                                    | Ateş                                         |                |                | Seyrek         |
|                                                                    | İnfluenza benzeri semptomlar                 |                | Yaygın         |                |
|                                                                    | Letarji                                      |                | Seyrek         |                |
|                                                                    | Keyifsizlik                                  | Seyrek         | Yaygın olmayan |                |
|                                                                    | Ağrı                                         |                | Yaygın         |                |
|                                                                    | Periferik ödem                               | Yaygın         | Yaygın         |                |
|                                                                    | Güçsüzlük                                    | Yaygın olmayan |                |                |
| <b>Araştırmalar</b>                                                | Alanin aminotransferaz artışı                | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                    | Aspartat aminotransferaz artışı              | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                    | Kandaki kalsiyum düzeyinde artış             | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                    | Kandaki kreatinin düzeyinde artış            | Yaygın olmayan | Seyrek         | Yaygın         |
|                                                                    | Kandaki kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış |                | Yaygın         |                |
|                                                                    | Kandaki glukoz düzeyinde artış               | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                    | Kandaki hematokrit düzeyinde azalma          | Seyrek         |                |                |
|                                                                    | Kandaki hemoglobin düzeyinde azalma          | Seyrek         |                |                |
|                                                                    | Kandaki lipid düzeyinde artış                | Yaygın olmayan |                |                |
|                                                                    |                                              |                |                |                |

|  |                                          |                |        |        |
|--|------------------------------------------|----------------|--------|--------|
|  | Kandaki potasyum düzeyinde azalma        | Yaygın olmayan |        |        |
|  | Kandaki potasyum düzeyinde artış         | Yaygın olmayan |        |        |
|  | Kandaki üre düzeyinde artış              | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın |
|  | Kan üresinde azot artışı                 | Seyrek         |        |        |
|  | Kandaki ürik asit düzeyinde artışı       | Seyrek         |        |        |
|  | Gama glutamil transferaz düzeyinde artış | Yaygın olmayan |        |        |
|  | Hepatik enzimlerde artış                 |                | Yaygın |        |

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

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

OLSART PLUS aşırı dozunun tedavisinin etkileriyle ilgili spesifik bilgiler mevcut değildir. Hasta yakından izlenmeli; tedavi semptomatik 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 derhal tuz ve hacim takviyeleri yapılmalıdır.

Olmesartan doz aşımının en muhtemel belirtilerinin hipotansiyon ve taşikardi olması beklenir, fakat bradikardi de ortaya çıkabilir. Hidroklorotiyazidle doz aşımı, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit azalmasıyla (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidrasyonla bağlantılıdır. En sık görülen doz aşımı 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: C09DA08

Etki mekanizması / Farmakodinamik etkiler

OLSART 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 OLSART 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 bağlanmasını bloke ederek vazokonstriktör ve aldosteron salgılanmasını arttırıcı etkisini bloke eder. Olmesartanın etkisi, anjiyotensin II sentezinin kaynağından veya yolundan bağımsızdır. Anjiyotensin II (AT1) reseptörlerinin olmesartan tarafından selektif blokajı, 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. Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbuminüri Önleme (ROADMAP) çalışması tip 2 diyabet, normo-albuminüri ve en azından bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan 4447 hastada olmesartan ile tedavinin mikroalbuminüri başlangıcını geciktirip geciktirmeyeceği araştırılmıştır. Ortalama 3,2 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ADE inhibitörleri veya ARB'ler hariç diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Birincil son nokta için çalışma mikroalbuminüri başlangıcına kadar geçen sürede olmesartan lehine anlamlı bir risk azalması göstermiştir. Kan basıncı farklarının ayarlanmasından sonra bu risk azalması artık istatistiki olarak anlamlı değildir. Olmesartan grubundaki hastaların %8,2'sinde (2160 hastanın 178'i) ve plasebo grubundaki hastaların %9,8'inde (2139 hastanın 210'u) mikroalbuminüri gelişmiştir.

İkincil son noktalarda olmesartan alanlarda 96 (%4,3) hastada ve plasebo alanlarda 94 (%4,2) hastada kardiyovasküler olay meydana gelmiştir. Kardiyovasküler mortalite insidansı plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında olmesartan ile daha yüksekken (15 hasta (%0,7) - 3 hasta (%0,1)), ölümcül olmayan inme (14 hasta (%0,6) - 8 hasta (%0,4)), ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (17 hasta (%0,8) - 26 hasta (%1,2)), kardiyovasküler olmayan mortalite (11 hasta (%0,5) - 12 hasta (%0,5)) için oranlar benzerdir. Olmesartan ile genel mortalite, esas olarak daha yüksek ölümcül kardiyovasküler olayların nedeniyle sayısal olarak artmıştır (26 hasta (%1,2) - 15 hasta (%0,7)).

Diyabetik Nefropatide Son Evre Böbrek Hastalığının İnsidansını Düşüren Olmesartan Çalışması (ORIENT) 577 randomize Japon ve Çinli bariz nefropatisi olan tip 2 diyabet hastalarında olmesartanın böbrek ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmıştır. Ortalama 3,1 yıllık takip süresi sırasında hastalar, ADE inhibitörleri dahil diğer antihipertansif maddelere ek olarak olmesartan veya plasebo almıştır.

Olmesartan grubunda 116 hastada (%41,1) ve plasebo grubunda 129 hastada (%45,4) birincil birleşik son nokta (Serum kreatinin düzeyinin iki katına çıktığı ilk zamana kadar geçen süre, son evre böbrek hastalığı, tüm nedenlere bağlı ölüm) meydana gelmiştir (HR 0,97 (%95 CI 0,75 - 1,24); p=0,791). Birleşik ikincil kardiyovasküler son nokta olmesartan ile tedavi edilen 40 hastada (%14,2) ve 53 plasebo ile tedavi edilen hastada (%18,7) meydana gelmiştir. Birleşik kardiyovasküler son nokta, olmesartan alan 10 hastaya (%3,5) karşı 3 plasebo alan (%1,1) hastada kardiyovasküler ölüm, 19'a (%6,7) karşı 20 (%7,0) hastada genel mortalite, 8'e (%2,8) karşı 11 (%3,9) hastada ölümcül olmayan inme ve 3'e (%1,1) karşı 7 (%2,5) hastada ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü kapsar.

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 kaybını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Renin-aldosteron bağı anjiyotensin II ile 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.

#### Klinik etkililik ve güvenlik

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu, kan basıncında ilave düşüşler sağlar ve bu düşüşler de genelde her bir bileşenin dozuyla artar. Havuzlanmış plasebo kontrollü araştırmalarda, 20/12,5 mg ve 20/25 mg olmesartan medoksomil/hidroklorotiyazid kombinasyonları, plasebo çıkarıldıktan sonra sırasıyla 12/7 mm Hg ve 16/9 mm Hg'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'lık monoterapi ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda 12,5 ve 25 mg hidroklorotiyazid uygulaması, 24 saatlik sistolik/diastolik kan basınçlarında, olmesartan medoksomil monoterapi taban çizgisine nazaran, ambülator kan basıncı izlemesiyle yapılan ölçümlere göre sırasıyla 7/5 mm Hg ve 12/7mm Hg'lik ilave düşüşlere neden olmuştur. Taban çizgisine nazaran, geleneksel yöntemle yapılan ölçümlere göre ilave ortalama sistolik/diastolik kan basıncı düşüşleri sırasıyla 11/10 mm Hg ve 16/11 mm Hg'ydı.

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.

Diğer bilgiler:

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropati bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır. Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde

hidroklorotiyazid kullanımı ( $\geq 50,000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

##### Olmesartan medoksomil:

Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır. 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:

Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazidin kombinasyon halinde oral dozundan sonra ortalama doruk plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ), yaklaşık 1,5 - 2 saat içinde ulaşılır.

#### Dağılım:

##### Olmesertan medoksomil

Olmesartan plazma proteinine yüksek oranda bağlanır (%99,7), fakat olmesartan ile aynı zamanda uygulanan diğer yüksek oranda bağlı etkin maddeler arasındaki, klinik açıdan önemli proteine bağlanma düzeyindeki etkileşim potansiyeli düşüktür (olmesartan medoksomil ile varfarin arasındaki, klinik açıdan önemli bir etkileşimin olmaması ile doğrulanır). Olmesartanın kan hücrelerine bağlanması ihmal edilebilir. İntravenöz doz uygulamasından sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16 – 29 L).

##### Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, plazmada %68 proteine bağlıdır ve görünür dağılım hacmi 0,83–1,14 L/kg'dır.

### **Biyotransformasyon:**

#### Olmesartan medoksomil:

Olmesartanın toplam plazmadan temizlenmesi tipik olarak 1,3 L/saattir (CV, %19) ve karaciğer kan akışına (yaklaşık 90 L/saat) nazaran yavaştır. <sup>14</sup>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 büyük kısmı safra yoluyla atıldığından, safra tıkanıklığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

#### Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid insanda metabolize olmaz ve tamamına yakını değişmeden idrarla atılır.

### **Eliminasyon:**

#### Olmesartan medoksomil:

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.

#### Hidroklorotiyazid:

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.

### **OLSART PLUS:**

Hidroklorotiyazidin sistemik yararlılığı olmesartan ile birlikte kullanıldığında % 20 düşer. Ancak bu önemsiz düşüş herhangi bir klinik sonuca neden olmaz. Olmesartanın kinetiği, hidroklorotiyazidle birlikte kullanılmaktan etkilenmez.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

Hipertansiyon hastalarında, kararlı durumda olmesartan EAA, daha genç yaş grubuna göre, yaşlı hastalarda (65-75 yaş) yaklaşık %35, çok yaşlı hastalarda ( $\geq 75$  yaş) yaklaşık %44 artmıştır (bkz. Bölüm 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. Orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda tekrarlı dozlamadan sonra, olmesartan ortalama EAA değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık %65 daha yüksektir. Olmesartan ortalama  $C_{maks}$  değerleri, karaciğer yetmezliği olan bireylerde ve sağlıklı bireylerde benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda olmesartan medoksomil değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4). Karaciğer yetmezliği hidroklorotiyazidin farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemez.

#### İlaç etkileşimleri

Safra asidi bağlayıcı madde kolesevelam:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 genotoksikite 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 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**

Cellactose 80 (laktoz monohidrat(inek sütü kaynaklı), mikrokristalin selüloz)

Prejelatinize nişasta

L-Hidroksi propil selüloz LH 11

Mikrokristalin selüloz PH 102

Gliseril Dibehenat

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Advantia Preferred Yellow (Hipromelloz, kopolividon, polietilen glikol, kaprilik kaprik trigliserid, polidekstroz, titanyum dioksit, kırmızı demir oksit, sarı demir oksit)

### **6.2. Geçimsizlikler**

İlgili değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

HDPE formaturalı Alüminyum-Alüminyum blisterler

28 film tablet içeren blister ambalaj

### **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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD.ŞTİ.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok.No:10 Ümraniye 34768 İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

234/4

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 08.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-