KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
OLMEDAY® 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:

Olmesartan medoksomil	20 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrus	121,5 mg
Lesitin (soya (E322))	0,175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Beyaz, bikonveks, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
Esansiyel hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).
6 ile 18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde hipertansiyon tedavisi (bkz. Bölüm 4.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinlerde
OLMEDAY'in önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Kan basıncı bu dozla yeterli ölçüde kontrol edilemeyen hastalarda OLMEDAY dozu, optimal bir doz olarak günde bir kez 20 mg'a yükseltilebilir. Kan basıncında ek bir azaltma gerekiyorsa OLMEDAY dozu günde maksimum 40 mg'a artırılabilir veya hidroklorotiazid tedavisi eklenebilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

OLMEDAY'in antihipertansif etkisi esas olarak tedavinin başlangıcından itibaren iki hafta içinde ortaya çıkar ve tedavinin başlangıcından itibaren 8 haftada maksimuma ulaşır. Bu durum, bir hastanın doz rejimi değiştirilmeden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.
Film kaplı tabletin, gıdayla birlikte veya gıda olmaksızın her gün aynı zamanda, örneğin sabah kahvaltısında alınması önerilir. Tablet yeterli miktarda sıvı ile yutularak alınmalıdır (örneğin 1 bardak su). Tablet çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 20-60 mL/dak), daha yüksek dozajlara ilişkin sınırlı deneyim olması nedeniyle maksimum doz, her gün 20 mg olmesartan medoksomildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 20 mL/dak), sadece sınırlı deneyim olduğu için olmesartan medoksomil kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için tavsiye edilen dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda, başlangıç dozu olarak günde bir kez 10 mg olmesartan medoksomil önerilmektedir ve günlük maksimum doz 20 mg'ı aşmamalıdır. Diüretik ve/veya diğer antihipertansif maddeler alan karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan basıncının ve böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir. İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda olmesartan medoksomil ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hasta grubunda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Olmesartan medoksomil safra kanallarında tıkanıklığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

6 ile 18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde:

6 ile 18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde önerilen başlangıç dozu günlük 10 mg'dır. Eğer hastanın kan basıncı bu dozda yeterli olarak kontrol altına alınamazsa, olmesartan medoksomil dozu günde 20 mg'a çıkarılabilir. 35 kg ve üzerindeki çocuklarda kan basıncında ek bir azaltma gerekiyorsa OLMEDAY dozu günde maksimum 40 mg'a artırılabilir. 35 kg'ın altındaki çocuklarda doz miktarı günde maksimum 20 mg olmalıdır.

Diğer pediyatrik popülasyon:

Olmesartan medoksomilin, 1 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut güncel veriler Bölüm 4.8 ve 5.1'de sunulmaktadır. Ancak bu veriler ışığında, pozolojiye yönelik herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Olmesartan medoksomil, güvenlilik ve etkililik verilerinin yeterli olmayışı nedeniyle 1 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda genel olarak doz ayarlaması gerekmez (renal yetmezlikteki doz önerileri için bkz. Bölüm 4.2). Dozun günlük maksimum doz olan 40 mg'a yükseltilmesi gereken durumlarda, kan basıncı yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya ilacın diğer bileşenlerinden birine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Safra kanalı obstrüksiyonu (bkz. Bölüm 5.2), cilt ve gözlerde sararma (sarılık), safra taşları.

– OLMEDAY ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

OLMEDAY lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravasküler hacmin azalması:
Kuvvetli diüretik tedavi, gıdayla alınan tuzda kısıtlama, diyare veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyumda azalma olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Olmesartan medoksomil uygulanmadan önce bu gibi durumlar düzeltilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin stimülasyonuyla ilgili diğer hastalıklar:
Vasküler tonüs ve renal fonksiyonun ağırlıkla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olduğu hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta daha önceden renal hastalığı var olan hastalarda), bu sistemi etkileyen diğer ilaçlarla tedavi, hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut renal yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Benzer etkilerin olasılığı, anjiyotensin II reseptör antagonistleri için hariç bırakılamaz.

Renovasküler hipertansiyon:
Bilateral renal arter stenozlu hastalar veya çalışan tek böbreğinde arter stenozu olan hastalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerle tedavi edildiklerinde artan şiddetli bir hipotansiyon ve renal yetmezlik riski vardır.

Böbrek yetmezliği ve böbrek transplantasyonu:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olmesartan medoksomil kullanıldığında serum potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 20 mL/dak) olmesartan medoksomil kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Kısa bir süre önce böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (yani, kreatinin klerensi < 12 mL/dak) olmesartan medoksomil uygulanmasına ilişkin hiçbir deneyim yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiçbir deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hasta grubunda olmesartan medoksomilin kullanılması önerilmemektedir (hafif ile orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerileri için Bölüm 4.2'ye bakınız).

Hiperkalemi:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların kullanımı hiperkalemiye neden olabilir.

Yaşlılarda, böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda, potasyum seviyelerini yükselten diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak tedavi olan ve/veya araya başka hastalıklar giren hastalarda bazen ölümcül olabilen risk artış göstermektedir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımına karar vermeden önce, fayda-risk oranı değerlendirilmeli ve diğer alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır (ayrıca bkz. "Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin çift blokajı (RAAS)").

Hiperkalemi için göz önünde bulundurulması gereken ana risk faktörleri şunlardır:
- Diyabet, böbrek yetmezliği, yaş (> 70 yaş)
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen bir veya birden fazla ilaçla ve/veya potasyum takviyeleri ile birlikte kullanılması. Bazı tıbbi ürünler veya tıbbi ürünlerin ait olduğu terapötik sınıf hiperkalemiyi tetikleyebilir: potasyum içeren tuz ikame ürünleri, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, NSAİİ'lar (selektif COX-2 inhibitörleri dahil), heparin, immünosüpresör olarak siklosporin veya takrolimus , trimetoprim.
- Başta dehidratasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz, böbrek yetmezliğinin ağırlaşması, böbrek fonksiyonunun aniden kötüleşmesi (örn. enfeksiyon hastalıkları), hücresel liziz (örn. akut ekstremite iskemisi, rabdomiyoliz, uzun süreli travma) olmak üzere araya giren başka hastalıklar. Riskli hastalarda serum potasyum seviyesinin yakından takip edilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

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.

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

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

Primer aldosteronizm:
Primer aldosteronizm hastaları, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etkili olan antihipertansif ilaçlara genellikle cevap vermeyeceklerdir. Bu nedenle bu gibi hastalarda olmesartan medoksomil kullanımı önerilmemektedir.

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 göstermiştir. 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.

Bağırsak anjiyoödemi:
Anjiyotensin II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir [OLMEDAY dahil] (bkz. bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin II reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhisi konulursa, OLMEDAY tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

Etnik farklılıklar:
Diğer anjiyotensin II antagonistleriyle olduğu gibi, muhtemelen, düşük renin seviyelerinin siyah hipertansif popülasyonda daha yüksek bir prevalansı olması nedeniyle siyah olmayan hastalara nazaran siyah hastalarda olmesartan medoksomilin kan basıncını düşürme etkisi bir miktar daha azdır.

Gebelik:
Gebelik esnasında anjiyotensin II antagonistlerine başlanmamalıdır. Sürekli anjiyotensin II antagonist tedavisinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II antagonistleri ile yapılan tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer:
Herhangi bir antihipertansif ajanla olduğu gibi iskemik kalp hastalığı veya iskemik serebrovasküler hastalığı olanlarda aşırı kan basıncı düşmesi bir miyokard enfarktüsü veya felçle sonuçlanabilir.

OLMEDAY laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin olmesartan medoksomil üzerindeki etkileri:

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Olmesartan medoksomilin kan basıncını azaltıcı etkisi diğer antihipertansif ilaçların kullanımıyla artabilir.

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör blokerleri 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).

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dak/1.73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Potasyum takviyeleri veya potasyum tutucu diüretikler:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla elde edilen deneyim bazında potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikame ürünleri veya serum potasyum seviyelerini artırabilen diğer ilaçlarla (örn. heparin) birlikte kullanım, serum potasyumunda artışlara yol açabilir (bkz Bölüm 4.4). Bu nedenle bu gibi ilaçların birlikte kullanımı önerilmez.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) (>3 g/gün dozlarında asetilsalisilik asit ve COX-2 inhibitörleri dahil) ve anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, glomerüler filtrasyonu azaltarak sinerjik olarak hareket edebilirler. NSAİİ'ler ve anjiyotensin II antagonistlerinin birlikte kullanımıyla, akut böbrek yetmezliği riski meydana gelir. Tedavinin başlangıcında hastanın böbrek fonksiyonunun izlenmesi kadar hastanın düzenli hidrasyonu da önerilmelidir.

Ayrıca birlikte uygulanmaları, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin etkinliğinde kısmi bir kayba yol açarak bunların antihipertansif etkisini azaltabilir.

Safra asidi bağlayıcı madde kolesevelam:

Safra asidi bağlayıcı kolesevelam hidroklorürün olmesartan ile eş zamanlı uygulanması, olmesartanın sistemik maruziyetini ve doruk plazma konsantrasyonunu azaltır ve $t_{1/2}$'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).

Diğer bileşikler:

Antasitle (alüminyum magnezyum hidroksit) tedaviden sonra olmesartanın biyoyararlanımında orta düzeyde bir azalma gözlenmiştir. Varfarin ve digoksinle birlikte uygulanmasının olmesartanın farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi yoktur.

Olmesartan medoksomilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:
Lityum:
Lityum ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistlerinin birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri döndürülebilir yükselmeler ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle olmesartan medoksomil ve lityumun kombinasyon halinde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Kombinasyonun kullanılmasının gerekli olduğu kanıtlanırsa serum lityum seviyesinin dikkatle izlenmesi önerilir.

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

Olmesartanın *in vitro* olarak insan sitokrom P450 enzimleri 1A 1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir inhibitör etkisi olmamış ve sıçan sitokrom P450 aktiviteleri üzerinde minimum indükleyici etkisi olmuş veya hiç etkisi olmamıştır. Bu nedenle bilinen sitokrom P450 enzimi inhibitörleri ve indükleyicileriyle *in vivo* etkileşim araştırmaları yapılmamıştır ve olmesartanla yukarıdaki sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı hiçbir etkileşim beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
Yalnızca yetişkinlerde etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir.
Çocuklardaki etkileşimin yetişkinlerdekine benzer olup olmadığı bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

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

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

Gebeliğin ilk trimesteri esnasında teratojenisite riski ve ardından ADE inhibitörlerine maruz kalmayla ilgili epidemiyolojik belirti kati olmamakla birlikte az oranda bir risk artışı göz ardı edilemez.

Anjiyotensin II antagonistleriyle ilgili kontrollü bir epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte bu ilaç sınıfı için benzer riskler söz konusu olabilir. Sürekli anjiyotensin reseptör blokör tedavisinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte kullanım ile ilgili olarak sağlam bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif

tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, anjiyotensin II antagonistleri ile yapılan tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri süresince anjiyotensin II reseptör antagonist tedavisi maruziyetinin, insan fetotoksisitesine (düşük böbrek fonksiyonu, oligohidramniyoz ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (bkz. ayrıca Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri").

Gebeliğin ikinci trimesteri ve sonrasında anjiyotensin II antagonistlerine maruz kalındığında, fetal böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrol edilmesi önerilmektedir.

Anneleri anjiyotensin II antagonistleri alan bebekler hipotansiyona karşı yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Olmesartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

OLMEDAY gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Olmesartan, emziren sıçanların sütüne geçmektedir, fakat insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Olmesartan kullanımı sırasında emzirmeyle ilgili bilgi bulunmadığından olmesartan önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da preterm bebek emziriliyorsa güvenlik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
OLMEDAY'in araç ve makine kullanımı üzerinde az veya orta derecede bir etkisi vardır. Antihipertansif alarak tedavi gören hastalarda sersemlik ve bitkinlik hissi oluşabileceğinden reaksiyon vermeyi zayıflatabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Olmesartan tedavisi sırasında en yaygın bildirilen advers olaylar baş ağrısı (%7,7), influenza benzeri semptomlar (%4) ve sersemlik hissidir (%3,7).

Plasebo-kontrollü monoterapi araştırmalarında tedaviyle kesin olarak ilgili tek yan etki sersemlik hissidir (bu durumda insidans olmesartan medoksomille %2,5 ve plaseboyla %0,9). Olmesartan medoksomille izlenen hipertrigliseridemi (%2 karşı %1,1) ve yüksek kreatin fosfokinaz (%1,3 karşı %0,7) insidanslarının da plaseboya kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Klinik araştırmalar, ruhsat sonrası güvenlilik çalışmaları ve spontan bildirimlerde olmesartan ile izlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığının sınıflandırılması için aşağıdaki terminoloji kullanılmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); Çok seyrek (< 1/10.000) ; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Advers reaksiyonlar**	**Sıklık**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaktik reaksiyon	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipertrigliseridemi	Yaygın
	Hiperürisemi	Yaygın
	Hiperkalemi	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Sersemlik hissi	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Anjina pektoris	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bronşit	Yaygın
	Farenjit	Yaygın
	Öksürük	Yaygın
	Rinit	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Gastroenterit	Yaygın
	Diyare	Yaygın
	Karın ağrısı	Yaygın
	Bulantı	Yaygın
	Dispepsi	Yaygın
	Kusma	Yaygın olmayan
	Bağırsak anjiyoödemi	Seyrek
	Sprue-benzeri enteropati (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek
Hepato-bilier hastalıklar	Otoimmün hepatit*	Bilinmiyor
	Egzantem	Yaygın olmayan

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alerjik dermatit	Yaygın olmayan
	Ürtiker	Yaygın olmayan
	Döküntü	Yaygın olmayan
	Pruritus (kaşıntı)	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artrit	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın
	İskelet ağrısı	Yaygın
	Miyalji (kas ağrısı)	Yaygın olmayan
	Kas spazmı	Seyrek
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Hematüri	Yaygın
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın
	Akut böbrek yetmezliği	Seyrek
	Böbrek yetmezliği	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı	Yaygın
	Göğüs ağrısı	Yaygın
	Periferik ödem	Yaygın
	İnfluenza benzeri semptomlar	Yaygın
	Bitkinlik	Yaygın
	Yüzde ödem	Yaygın olmayan
	Asteni	Yaygın olmayan
	Keyifsizlik	Yaygın olmayan
	Letarji	Seyrek
Araştırmalar	Hepatik enzimlerde artış	Yaygın
	Kanda üre artışı	Yaygın
	Kanda kreatin fosfokinaz artışı	Yaygın
	Kan kreatinininde artış	Seyrek

*Pazarlama sonrasında olmesartanın kesilmesiyle birkaç ay ila birkaç yıl gecikmeli, geri dönüşümlü otoimmün hepatit vakaları bildirilmiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Olmesartan medoksomilin güvenliliği, 1-17 yaş arası 361 çocuk ve adolesan ile yürütülen 2 klinik çalışma ile izlenmiştir. Advers olayların niteliği ve şiddeti, yetişkinlerde gözlenenler ile benzer olmasına karşın, aşağıdakilerin sıklığı çocuklarda daha yüksektir.

- Yetişkinlerde bildirilmeyen burun kanaması çocuklarda yaygın bir advers olaydır (≥1/100 - <1/10)
- 3 haftalık çift kör çalışma süresince, tedavi kaynaklı baş dönmesi ve baş ağrısının insidansı, yüksek dozlu olmesartan medoksomil grubundaki 6-17 yaş arası çocuklarda yaklaşık iki katına çıkmıştır.

Olmesartan medoksomilin pediyatrik gruptaki genel güvenlilik profili, yetişkinlerdekinden anlamlı olarak farklı değildir.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Yaşlı hastalarda hipotansiyon sıklığı seyrekten yaygın olmayana doğru hafif artış göstermiştir.

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; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili sadece sınırlı bilgi mevcuttur. En olası doz aşımı etkisi hipotansiyondur. Doz aşımı durumunda hasta dikkatle izlenmelidir ve tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Olmesartanın diyaliz edilebilirliğine ilişkin bilgi yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin Anjiyotensin Sistemine Etkili İlaçlar, Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri (ARB'ler) (Yalın)
ATC kodu: C09CA08

Etki mekanizması / Farmakodinamik etkiler

Olmesartan medoksomil, kuvvetli, oral yoldan etkili, seçici bir anjiyotensin II reseptör (tip AT_1) antagonistidir. Anjiyotensin II'nin kaynağı veya sentez yolundan bağımsız olarak AT_1'in aracılık yaptığı bütün anjiyotensin II etkilerini bloke etmesi beklenmektedir. Anjiyotensin II (AT_1) reseptörlerinin seçici olarak antagonizması plazma renin seviyelerinde ve anjiyotensin I ve II konsantrasyonlarında yükselmelerle ve plazma aldosteron konsantrasyonlarında bir miktar azalmayla sonuçlanmaktadır.

Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin primer vazoaktif hormonudur ve tip 1 (AT_1) reseptörü yoluyla hipertansiyon patofizyolojisinde anlamlı bir rol oynamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hipertansiyonda, olmesartan medoksomil, arteriyel kan basıncında doza bağlı, uzun süre devam eden bir azalmaya neden olmaktadır. İlk-doz hipotansiyonu, uzun süreli tedavi sırasında taşifilaksi veya tedavinin kesilmesinden sonra rebound hipertansiyon gelişmesine ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Olmesartan medoksomil günde tek doz ile, 24 saatlik doz aralığı boyunca kan basıncında etkili ve düzgün bir azalma sağlamaktadır. Günde tek doz kullanım, aynı günlük dozun günde iki kez kullanımı ile kan basıncında benzer azalma meydana getirir.

Sürekli tedaviyle, kan basıncını düşürme etkisinin önemli bir kısmı 2 hafta tedaviden sonra zaten gözlenmekteyse de, kan basıncında maksimum azalmalara tedaviye başlandıktan 8 hafta sonra ulaşılmaktadır. Hidroklorotiyazidle birlikte kullanıldığında kan basıncında ek bir azalma sağlanmaktadır ve birlikte kullanılmaları iyi tolere edilmektedir.

Olmesartanın mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

Randomize Olmesartan ve Diyabet Mikroalbüminüri Önleme (ROADMAP) çalışması tip 2 diyabet, normo-albüminüri ve en azından bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan 4.447 hastada olmesartan ile tedavinin mikroalbüminüri 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 mikroalbüminüri başlangıcına kadar geçen sürede olmesartan lehine anlamlı bir risk azalması göstermiştir. BP farklarının ayarlanmasından sonra bu risk azalması artık istatistiki olarak anlamlı değildir. Olmesartan grubundaki hastaların %8,2'sinde (2.160 hastanın 178'i) ve plasebo grubundaki hastaların %9,8'inde (2.139 hastanın 210'u) mikroalbüminüri 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 Çin 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 düzeylerinin 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) 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.

Pediyatrik popülasyon:
Olmesartan medoksomilin pediyatrik popülasyon üzerindeki antihipertansif etkileri, 6 - 17 yaş aralığındaki 302 hipertansif hastada yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonu; tümünü siyahi hastaların oluşturduğu 112 hastalık bir çalışma kolundan ve 38'ini siyahi hastaların oluşturduğu 190 kişilik farklı ırklara mensup hastalardan oluşmaktadır. Hipertansiyonun etiyolojisi ağırlıklı olarak esansiyel hipertansiyondur (siyahi grubun %87'si ve farklı ırklara mensup hastalardan oluşan grubun %67'si). 20 ile <35 kg aralığındaki ağırlığa sahip hastalar günde bir kez 2,5 mg'lık (düşük doz) veya 20 mg'lık (yüksek doz) olmesartan medoksomile randomize edilmiştir. ≥35 kg ağırlığındaki hastalar günde bir kez 5 mg'lık (düşük doz) veya 40 mg'lık (yüksek doz) olmesartan medoksomile randomize edilmiştir. Olmesartan medoksomil vücut ağırlığına göre ve doza bağımlı olarak hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını anlamlı olarak düşürmüştür. Olmesartan medoksomil hem düşük hem de yüksek dozlarda sistolik kan basıncını başlangıç düzeyine göre sırasıyla 6,6 ve 11,9 mmHg düşürmüştür. Bu etki; olmesartan medoksomil grubuna kıyasla plasebo grubunda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel anlamlı bir rebound etkinin görüldüğü 2 haftalık randomize tedaviyi bırakma fazında da gözlenmiştir. Tedavi hem primer hem de sekonder hipertansiyonu olan pediyatrik hastalarda etkili olmuştur. Yetişkin hasta popülasyonlarında gözlemlendiği gibi kan basıncı düşüşleri siyahi hastalarda daha azdır.

Aynı çalışmanın açık etiketli bir fazında, 1 ile 5 yaş arasında ve ≥5 kg ağırlığına sahip 59 hastaya üç hafta boyunca günde bir kez 0,3 mg/kg olmesartan medoksomil uygulanmıştır; daha sonra olmesartan medoksomil veya plasebo aldıkları çift kör bir fazda randomize edilmişlerdir. Yoksunluk fazının ikinci haftasının sonunda olmesartan medoksomil grubuna randomize edilen hastaların ortalama sistolik/diyastolik kan basınçları, 3/3 mmHg daha düşüktür, kan basıncındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (%95 G.A. -2 ila 7/-1 ila 7).

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 nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Olmesartan medoksomil bir ön ilaçtır.

Emilim:

Gastrointestinal kanaldan absorbsiyonu sırasında bağırsak mukozasında ve portal kan içinde bulunan esterazlar tarafından hızla farmakolojik olarak aktif metaboliti olmesartana dönüştürülmektedir.

Plazmada veya ifrazatta hiçbir bozulmamış olmesartan medoksomil veya bozulmamış medoksomil grubu yan zinciri tespit edilmemiştir. Tablet formülasyonundaki olmesartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %25,6'dır.

Olmesartan medoksomilin oral dozundan 2 saat kadar sonra olmesartanın ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılmaktadır ve olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak lineer bir şekilde artmaktadır.

Olmesartanın biyoyararlanımında gıdanın asgari etkisi vardır ve bu nedenle olmesartan medoksomil, gıdayla birlikte veya gıda olmaksızın uygulanabilir.

Olmesartanın farmakokinetiğinde cinsiyetle ilgili, klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlenmemektedir.

Dağılım:
Olmesartan plazma proteinine yüksek ölçüde bağlanmaktadır (%99,7) fakat, (varfarin ve olmesartan medoksomil arasında klinik olarak anlamlı etkileşimin olmamasıyla teyit edildiği gibi) olmesartan ile birlikte uygulanan ve proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla arasında klinik olarak anlamlı, proteine bağlanmada yer değiştirme etkileşim potansiyeli düşüktür. Olmesartan kan hücresine ihmal edilebilir ölçüde bağlanmaktadır. İntravenöz dozdan sonra ortalama dağılım hacmi düşüktür (16-29 L).

Biyotransformasyon:
Toplam plazma klerensi tipik olarak 1,3 L/sa'tir (VK, %19) ve hepatik kan akımına (yaklaşık 90 L/sa) göre nispeten yavaştır. 14C-işaretli tek bir olmesartan medoksomil oral dozunun ardından, uygulanan radyoaktivitenin %10-16'sı idrarla atılmış (büyük çoğunluğu uygulamadan sonraki 24 saat içinde) ve radyoaktivitenin kalanı feçesle atılmıştır. %25,6'lık biyoyararlanım bazında absorbe edilen olmesartanın hem renal (yaklaşık %40) hem de hepato-bilier (yaklaşık %60) yoldan atıldığı hesaplanabilir. Atılan bütün radyoaktivitenin olmesartan olduğu tespit edilmiştir. Önemli diğer bir metabolit tespit edilmemiştir. Olmesartanın enterohepatik dolaşımı asgaridir. Olmesartanın büyük bir kısmı bilier yoldan atıldığı için bilier obstrüksiyonlu hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Eliminasyon:
Birden fazla oral dozdan sonra olmesartanın terminal eliminasyon yarı ömrü 10-15 saat arasında değişmiştir. Kararlı duruma ilk birkaç dozdan sonra ulaşılmış ve 14 gün tekrarlanan dozdan sonra daha fazla bir birikim gözlenmemiştir. Renal klerens yaklaşık olarak 0,5-0,7 L/sa'tir ve dozdan bağımsızdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Olmesartanın plazma konsantrasyonları 80 mg'a kadar artan tek oral dozlarla yaklaşık olarak doğrusal bir şekilde artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Pediyatrik popülasyon:
Olmesartanın farmakokinetiği, 1 ile 16 yaşları arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda araştırılmıştır. Olmesartanın pediyatrik hastalardaki klirensi, vücut ağırlığına göre ayarlandığında yetişkin hastalarınki ile benzerdir. Böbrek yetmezliği olan pediyatrik bireyler için mevcut farmakokinetik bilgi yoktur.

Yaşlılar:
Genç hipertansif hastalarla kıyaslandığında, yaşlı hipertansif hastalarda (65-75 yaş) kararlı durumda gözlenen EAA yaklaşık olarak %35, çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) yaklaşık %44 artmıştır. Bu durum, bu hasta grubunda renal fonksiyondaki ortalama azalma ile kısmen ilişkilendirilebilir.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastaların kararlı durumdaki EAA'ları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla %62, %82 ve %179 artmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Oral yoldan tek uygulamadan sonra hafif ve orta ölçüde hepatik yetmezliği olan hastalarda olmesartanın EAA değerleri, karşılaştırılan uygun sağlıklı kontrollerden, sırasıyla %6 ve %65 daha fazladır. Dozdan 2 saat sonra sağlıklı deneklerde, hafif hepatik yetmezliği olan hastalarda ve orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda olmesartanın bağlanmamış fraksiyonu sırasıyla %0,26, %0,34 ve %0,41'dir. Orta şiddetteki karaciğer yetmezliği olan hastalarda tekrarlı dozlamanın ardından, olmesartan ortalama EAA değeri, sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık olarak %65 daha yüksektir. Olmesartan ortalama Cmaks değerleri, karaciğer yetmezliği olan bireylerde ve sağlıklı bireylerde benzerdir. Olmesartan medoksomil şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4).

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 güvenlilik verileri
Sıçanlar ve köpeklerde kronik toksisite çalışmalarında olmesartan medoksomil, diğer AT_1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörlerine benzer etkiler göstermiştir: kan üre azotunun (BUN) ve kreatinin yükselmesi (bloke edici AT_1 reseptörlerinin böbreklerde neden olduğu fonksiyonel değişiklikler yoluyla); kalp yükünün azalması; kırmızı kan hücreleri (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) parametrelerinde azalma; renal hasarın histolojik belirtileri (renal epitelyumda rejeneratif lezyonlar, bazal membranın kalınlaşması, tübüllerin genişlemesi). Olmesartan medoksomilin farmakolojik etkisinin neden olduğu bu yan etkiler, diğer AT_1 reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri üzerindeki pre-klinik araştırmalarda da meydana gelmiştir ve birlikte oral sodyum klorür uygulamasıyla azaltılabilmektedir.

Her iki türde de artan plazma renin aktivitesi ve böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde hipertrofi/hiperplazi gözlenmiştir. ADE inhibitörleri ve diğer AT_1 reseptör antagonistleri için tipik etkiler olan bu değişikliklerin klinik bir öneminin olmadığı görülebilir.

Diğer AT_1 reseptör antagonistleri gibi olmesartan medoksomilin, *in vitro* hücre kültürlerinde kromozom kopmaları insidansını artırdığı bulunmuştur. 2.000 mg/kg'a kadar çok yüksek oral dozlarda olmesartan medoksomilin kullanıldığı farklı *in vivo* araştırmalarda ilgili hiçbir etki

gözlenmemiştir. Kapsamlı bir genotoksisite testinin genel verileri, klinik kullanım koşulları altında olmesartanın genotoksik etkiler meydana getirmesinin olası olmadığını göstermektedir.

Olmesartan medoksomil, transgenik modellerin kullanıldığı 6 aylık 2 karsinojenite araştırmasında test edildiğinde farelerde ve 2 yıllık bir araştırmada sıçanlarda karsinojenik değildir.

Sıçanlarda üreme çalışmalarında olmesartan medoksomil fertiliteyi etkilememiştir ve teratojenik bir etkiye ilişkin hiçbir delil yoktur.
Diğer anjiyotensin II antagonistlerle olduğu gibi olmesartan medoksomile maruz bırakmanın ardından yavruların hayatta kalması azalmış ve gebeliğin geç dönemlerinde ve emzirmede ana hayvanlarda maruz bırakmadan sonra böbreklerde pelvik dilatasyon görülmüştür. Diğer antihipertansif ajanlarla olduğu gibi olmesartan medoksomilin, gebe tavşanlarda gebe sıçanlara nazaran daha toksik olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte fetotoksik bir etkiye ilişkin hiçbir belirti yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz anhidrus (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropil selüloz
Krospovidon
Magnezyum stearat
Opadry II White 85G18490

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol/Peg 3350
- Lesitin (soya (E322))

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 film kaplı tablet içeren, Alüminyum / Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.
Esenler / İSTANBUL
Telefon: 0 850 201 23 23
Faks: 0 212 481 61 11
E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

229/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 01.03.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 24.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ