

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olssa 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olssa 40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olssa 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Olssa 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Olssa 40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Olssa 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Olmesartanum medoxomilum, amlodipinum*

Teedaolevat toimet omavad abiained:

	20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid	40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid	40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
laktoos	3,99 mg	7,98 mg	7,98 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Olssa 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõdud: läbimõõt 7 mm, paksus 2,5...4,2 mm.

Olssa 40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Kahvatu pruunikas-kollased, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud tähis „5“. Tableti mõõdud: läbimõõt 9 mm, paksus 3,6...5,3 mm.

Olssa 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Pruunikas-punased, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega ühel küljel. Tableti mõõdud: läbimõõt 9 mm, paksus 3,6...5,3 mm.
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni vahetusravimina patsientidel, kelle vererõhk on piisavalt kontrollitud olmesartaani ja amlodipiiniga, kuid võetuna samaaegselt eraldi preparaatidena kombinatsioonravimi samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Olssa soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Olssa'le üleminekut peavad patsiendid olema saavutanud kontrolli samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Olssa annus peab põhinema ravivahetuse ajal kasutatavatel kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid annuse suurendamisel on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Maksimaalne annus kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 20...60 ml/min) patsientidel on 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas, sest suuremate annuste kasutamise kogemus selles patsientide populatsioonis on piiratud.

Olssa kasutamine raske neerukahjustuse (kreatiini kliirens < 20 ml/min) korral ei ole soovitatav, kuna kasutamise kogemus selles patsientide populatsioonis on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Olssa manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on olmesartaanmedoksomiili soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas ja maksimaalne annus ei tohi ületada 20 mg üks kord ööpäevas. Diureetikume ja/või muid hüpertensioonivastaseid ravimeid saavatel maksakahjustusega patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vererõhu väärtusi ja neerufunktsiooni. Olmesartaanmedoksomiili manustamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidele puudub, seega ei soovitata seda kasutada antud patsientide grupis (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Amlodipiini annustamissoovitused puuduvad kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide grupis; seetõttu tuleb annus määrata ettevaatlikult ja ravi alustada annustamisvahemiku väiksemast annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat ei ole uuritud raske maksakahjustuse korral. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada kõige väiksemast annusest ja annust aeglaselt tiitrida. Olssa's sisalduva olmesartaani tõttu on kasutamine selles patsientide grupis mittesoovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Olmesartaani/amlodipiini ohutus ja efektiivsus ei ole alla 18-aastastel lastel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablett tuleb neelata alla piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäie veega). Tabletti ei tohi närida. Olssa't on soovitatav võtta iga päev samal kellaajal, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või mis tahes abiainetes suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Sapiteede obstruktsioon (vt lõik 5.2).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Olssa samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse mahu vähenemine

Sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust, võib tekkida patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, soola piirava dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel. Sellised seisundid tuleb enne Olssa manustamist korrigeerida.

Muud seisundid, millega kaasneb reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi stimulatsioon

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad põhiliselt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või neeruhaigusega patsiendid, sealhulgas neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjustavate ravimitega seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või, harvadel juhtudel, ägeda neerupuudulikkuse tekkega. Sarnaste toimete tekkevõimalust ei saa välistada angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Kaltsiumkanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk on suurenenud kahepoolse neeruarterite stenoosiga või ühte töötavat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjustavate ravimitega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Olssa manustamine raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Puudub kogemus Olssa kasutamise kohta hiljutise neerutrantsplantaatsiooniga patsientidel või terminaalstaadiumis neerukahjustusega (st kreatiniini kliirens < 12 ml/min) patsientidel.

Kui Olssa't kasutatakse neerukahjustusega patsientide raviks, siis on soovitatav regulaarselt jälgida seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust.

Maksakahjustus

Puudub kogemus Olssa kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel, seega ei soovitata Olssa't selles patsiendigrupis kasutada (vt lõik 4.2).

Olssa manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka maksakahjustusega patsientide raviks ei tohi olmesartaanmedoksomiili annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini lõplik poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtus suurenenud; annustamissoovitusi ei ole määratletud. Seetõttu tuleb amlodipiini annustamist alustada annustamisvahemiku väiksemast otsast ning ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel.

Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat.

Risk, mis võib olla fataalne, on suurenenud eakatel, neerupuudulikkusega patsientidel, suhkurtõbe põdevatel patsientidel, patsientidel, keda ravitakse samaaegselt teiste ravimitega, mis võivad kaaliumi taset tõsta, ja/või kaasuvate haiguslike seisunditega patsientidel.

Enne reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite samaaegse kasutamise kaalutlemist tuleb hinnata kasu ja riski suhet ning kaaluda muid alternatiive.

Tuleb arvesse võtta hüperkaleemia järgmisi peamisi riskitegureid:

- suhkurtõbi, neerukahjustus, vanus (>70 aastased);
- kombinatsioon ühe või enama ravimiga, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi, ja/või kaaliumi sisaldavate toidulisanditega. Mõned ravimid või ravimite terapeutilised rühmad võivad esile kutsuda hüperkaleemiat: kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid, nt tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim;
- kaasuvad haiguslikud seisundid, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioonhaigused), rakkude lüüs (nt äge jäseme isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Riskirühma patsientidel soovitatakse kaaliumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Liitium

Nagu teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide puhul, ei soovitata ka Olssa't ja liitiumi koos manustada (vt lõik 4.5).

Aordi- või mitraalklapi stenoos; obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Olssa's sisalduva amlodipiini tõttu, nagu ka teiste vasodilataatoritega, on aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensivset efekti. Seetõttu ei ole Olssa kasutamine sellistel patsientidel soovitatav.

Tsöliaakiasarnane enteropaatia

Väga harvadel juhtudel on teatatud pärast mõne kuu kuni aastatepikkust olmesartaani kasutamist rasket, kroonilisest kõhulahtisusest koos olulise kehakaalu langusega, mis on tingitud arvatavasti lokaliseeritud hilinenud ülitundlikkuse reaktsioonist. Patsientide soole biopsia on sageli näidanud hattude atroofiat. Kui ravi ajal olmesartaaniga tekivad patsiendil sellised sümptomid ja puuduvad teised selged etioloogiad, tuleb ravi olmesartaaniga koheselt lõpetada ja ei tohi uuesti alustada. Kui kõhulahtisus ei parane nädala möödudes pärast ravimi kasutamise lõpetamist, tuleb kaaluda eriala spetsialisti (nt gastroenteroloog) nõuande vajadust.

Etnilised erinevused

Olssa's sisalduva olmesartaanmedoksomiili tõttu on vererõhku langetav toime mõnevõrra nõrgem mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel, mis on võib-olla tingitud vähese reniinisalduse suuremast levimusest mustanahaliste patsientide populatsioonis.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega (AIIRA-d) ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui peetakse oluliseks ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistiga, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravidele, mille ohutuse profiil raseduse ajal kasutamisel on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Eakad

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Kui on vajalik annuse tiitrimine kuni maksimaalse annuseni 40 mg olmesartaanmedoksomiili ööpäevas, tuleb vererõhku hoolikalt jälgida.

Muud

Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ainetele, võib vererõhu liigne alandamine põhjustada isheemilist kardiomiopaatiat või isheemilist kardiovaskulaarset haigust põdevatel patsientidel müokardiinfarkti või insulti.

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

Olssa sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Olmesartaanmedoksomiiliga seotud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teiste ravimite toimed olmesartaanmedoksomiilile

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Olmesartaanmedoksomiili vererõhku langetav toime võib tugevneda samaaegsel kasutamisel koos teiste antihüpertensiivse toimega ravimitega.

AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või aliskireen

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumipreparaadid ja kaaliumi säästvad diureetikumid

Põhinedes kogemusel teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste seerumi kaaliumitaset tõsta võivate ravimite (nt hepariin) kasutamine viia seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni (vt lõik 4.4). Seetõttu ei ole selline koosmanustamine soovitatav.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)

MSPVA-d (kaasa arvatud atsetüülsalitsüülhappe annustes >3 g ööpäevas ja COX-2 inhibiitorid) ning angiotensiin II retseptori antagonistid võivad toimida sünergistlikult, vähendades glomerulaarfiltratsiooni. Samaaegsel MSPVA-de ja angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel on risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Soovitatakse neerufunktsiooni jälgimine ravi alguses ja regulaarne patsiendi hüdratsioon.

Lisaks võib samaaegne ravi vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet, mis viib nende efektiivsuse osalise kadumiseni.

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam

Sapphapete sekvestrandi kolesevelaamvesinikkloriidi samaaegne manustamine vähendab olmesartaani süsteemset ekspositsiooni ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni ning vähendab $t_{1/2}$.

Olmesartaanmedoksomiili manustamine vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi vähendab ravimite koostoime mõju. Tuleb kaaluda olmesartaanmedoksomiili manustamist vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi annust (vt lõik 5.2).

Muud ravimid

Pärast antatsiidi manustamist (alumiiniummagneesiumhüdroksiid) ilmnes olmesartaani biosaadavuse mõõdukas vähenemine. Varfariini ja digoksiini samaaegne manustamine olmesartaani farmakokineetikat ei mõjutanud.

Olmesartaanmedoksomiili toime teistele ravimitele

Liitium

Teatatud on pöörduvast seerumi liitiumikontsentratsiooni suurenemisest ja toksilisusest liitiumi samaaegsel kasutamisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II antagonistidega. Seetõttu ei ole olmesartaanmedoksomiili ja liitiumi kombineeritud manustamine soovitatav (vt lõik 4.4). Kui sellise kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi kontsentratsiooni seerumis.

Muud ravimid

Spetsiifilistes kliinilistes uuringutes tervetel vabatahtlikel on uuritud selliseid ravimeid, nagu varfariin, digoksiin, antatsiidid (magneesiumalumiiniumhüdroksiid), hüdroklorotiasiid ja pravastatiin. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud ja olmesartaanmedoksomiil ise ei avaldanud olulist toimet varfariini farmakokineetilistele ega farmakodünaamilistele omadustele ega digoksiini farmakokineetilistele omadustele.

Olmesartaanil ei olnud *in vitro* kliiniliselt olulist inhibeerivat toimet inimese tsütokroom P450 ensüümidele 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 ning see ei avaldanud üldse või avaldas minimaalset indutseerivat toimet roti tsütokroom P450 aktiivsusele. Seetõttu ei viidud läbi *in vivo* koostoime uuringuid ensüüm tsütokroom P450 tuntud inhibiitorite ja indutseerijatega ning pole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid olmesartaani ja ülalmainitud tsütokroom P450 ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimite vahel.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile, mis võib suurendada hüpotensiooni tekkeriski. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljendunud eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ning annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Amlodipiini ei ole soovitatav võtta koos greibiga või greibimahlaga, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel võib tugevneda vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini koosmanustamisel teiste vererõhku alandavate ravimitega tugevneb vererõhku alandavate ravimite vererõhku alandav toime.

Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimuse taseme suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse mürgistuse vältimiseks peab takroliimusega ravitaval patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse taset veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

Imetajate rapamiütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid

mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamisel olevatel patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Samaaegsel kasutamisel jälgida tsüklosporiini sisaldust neerusiirdamisel olevatel patsientidel, kes saavad amlodipiini ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

Simvastatiin

Amlodipiini 10 mg annuste korduv manustamine koos 80 mg simvastatiiniga viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutaval patsientidel piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas. Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Olmestaanmedoksomiil

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri ajal (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, mis puudutavad teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa väikest riski suurenemist välistada. Kuna puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise riskide kohta, võivad sarnased ohud ilmned ka teiste sama klassi ravimite

kasutamisel. Juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad rasestuda, üle viia alternatiivsele ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimese jaoks fetotoksiline (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise aeglustumine) ning põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui alates raseduse teisest trimestrist on kasutatud angiotensiin II retseptori antagonistide, on soovitatav kontrollida ultraheliuuringuga neerufunktsiooni ja kolju luustumist.

Imikuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni osas (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult juhul, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haiguse endaga kaasneb suurem oht emale ja lootele.

Seetõttu ei ole Olssa kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ning on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna Olssa kasutamise kohta imetamise ajal teave puudub, ei soovitata Olssa't sel perioodil kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Olmesartaan eritub imetavate rottide piima, kuid ei ole teada kas olmesartaan eritub inimese rinnapiima.

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Olssa mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et antihüpertensiivse ravi ajal võib aegajalt esineda pearinglust, peavalu, väsimust või iiveldust, mis võib mõjutada reaktsioonivõimet.

Soovitatakse ettevaatust, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Olmesartaanmedoksomiil

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ravi ajal olmesartaanmedoksomiiliga on peavalu (7,7%), gripilaadsed sümptomid (4,0%) ja pearinglus (3,7%).

Platseebokontrolliga monoterapia uuringutes oli ainus kindlalt ravimiga seostatud kõrvaltoime

pearinglus (esinemissagedus 2,5% olmesartaanmedoksomiili ja 0,9% platseebo puhul).

Olmesartaanmedoksomiili puhul platseeboga võrreldes oli samuti mõnevõrra suurenenud hüpertriglütserideemia esinemissagedus (2,0% vs 1,1%) ja tõusnud kreatiinfosfokinaasi tase (1,3% vs 0,7%).

Amlodipiin

Kõrvaltoimed, millest on ravi ajal kõige sagedamini teatatud, on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu paistetus, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Olmesartaanmedoksomiili või amlodipiini kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest, müügiloa saamise järgsetest ohutusuuringutest ja spontaansetest teadetest on toodud alljärgnevas tabelis.

Kõrvaltoimed on loetletud järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Olmesartaan
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Väga harv	Aeg-ajalt
	Leukotsütopeenia	Väga harv	-
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon	-	Aeg-ajalt
	Allergilised reaktsioonid	Väga harv	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia	-	Sage
	Hüperkaleemia	-	Harv
	Hüperglükeemia	Väga harv	-
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, unetus, meeleolu muutused (sh ärevus)	Aeg-ajalt	-
	Segasus	Harv	-
Närvisüsteemi häired	Unisus	Sage	-
	Pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)	Sage	Sage
	Treemor, maitsehäired, hüpesteesia, paresteesia, sünkoop	Aeg-ajalt	-
	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
Silma kahjustused	Ekstrapüramidaalne häire	Teadmata	-
	Nägemishäired (sh diploopia)	Sage	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Aeg-ajalt	-
	Peapööritus	-	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Sage	-
	Arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia), bradükardia	Aeg-ajalt	-
	Stenokardia	-	Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt	Väga harv	-
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Sage	-
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Harv
	Vaskuliit	Väga harv	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage	-
	Bronhiit, farüngiit	-	Sage
	Nohu	Aeg-ajalt	Sage
	Köha	Aeg-ajalt	Sage
Seedetrakti häired	Sooletegevuse muutused (sh	Sage	-

	kõhulahtisus ja kõhukinnisus)		
	Iiveldus	Sage	Sage
	Gastroenteriit	-	Sage
	Kõhuvalu, düspepsia	Sage	Sage
	Kõhulahtisus	-	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt	-
	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia	Väga harv	-
	Tsöliaakiasarnane enteropaatia	-	Väga harv (vt lõik 4.4)
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit, kollatõbi	Väga harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Väga harv*	Sage
	Autoimmuunne hepatiit**		Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Eksanteem	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Allergiline dermatiit	-	Aeg-ajalt
	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused	Aeg-ajalt	-
	Pruritus, lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Liighigistamine	Aeg-ajalt	-
	Multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus	Väga harv	-
	Angioödeem	Väga harv	Harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Pahkluu turse	Sage	-
	Artriit, skeletaalne valu	-	Sage
	Müalgia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Sage
	Artralgia	Aeg-ajalt	-
	Lihaskrambid	Sage	Harv
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria, kuseteede infektsioon	-	Sage
	Äge neerupuudulikkus, neerukahjustus	-	Harv
	Urineerimishäire, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus	Aeg-ajalt	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus, günekomastia	Aeg-ajalt	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse	Väga sage	-
	Perifeerne turse	-	Sage
	Gripitaolised sümptomid	-	Sage
	Väsimus	Sage	Sage
	Näoturse	-	Aeg-ajalt
	Valu	Aeg-ajalt	Sage
	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt
	Valu rindkeres	Aeg-ajalt	Sage
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Letargia	-	Harv	
Uuringud	Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine	Aeg-ajalt	-
	Urea sisalduse tõus veres, kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus	-	Sage

	veres		
	Kreatiniini sisalduse tõus veres	-	Harv

* enamasti seotud kolestaasiga.

** müügiloo andmise järel on teatatud autoimmuunse hepatiidi juhtudest, mille latentsusperiood oli mõni kuu kuni mõni aasta ja mis möödusid pärast olmesartaani kasutamise lõpetamist.

On teatatud ekstrapüramidaalse sündroomi üksikjuhtudest.

Ajalises seoses angiotensiin II retseptori blokaatorite võtmisega on üksikjuhtudel täheldatud rabdomüolüüsi.

Lisateave spetsiifiliste patsiendigruppide kohta

Eakatel on hüpotensiooni esinemissagedus veidi suurem. „Harv” asemel on esinemissageduseks „Aeg-ajalt”.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Andmed olmesartaanmedoksomiili üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Kõige tõenäolisem olmesartaanmedoksomiili üleannustamise toime on hüpotensioon ja tahhükardia; parasümpaatilise (vagaalse) stimulatsiooni korral võib esineda bradükardiat.

Olemasolevatel andmetel võib amlodipiini suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatakse ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas kuni šokini, mis on lõppenud surmaga.

Ravi

Kliiniliselt oluline hüpotensioon amlodipiini üleannustamise tõttu vajab aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi, sealhulgas südame- ja kopsufunktsiooni sagedast monitoorimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva veremahu ja uriinierituse jälgimist.

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamisel võib osutada kasulikuks vasokonstriktori manustamine, eeldusel et selle kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaadi toimete ümberpööramiseks võib kasulikuks osutada kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine.

Mõningatel juhtudel võib olla kasu maoloputusest. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus on näidatud, et aktiivsõe manustamine kuni 2 tunni vältel pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendab amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub suures osas valkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

Ei ole teada, kas olmesartaan on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB02.

Olmestasartaanmedoksomiil

Toimemehhanism/farmakodünaamilised toimed

Olmestasartaanmedoksomiil on tugevatoimeline, suu kaudu manustatav selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Eeldatavalt blokeerib see kõik angiotensiin II vahendatud toimed (AT₁) retseptoril sõltumata angiotensiin II allikast või sünteesiteest. Angiotensiin II (AT₁) retseptori selektiivne antagonism viib plasma reniinitaseme ning angiotensiin I ja II taseme tõusuni ning aldosteroonitaseme mõningase vähenemiseni plasmas.

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi peamine vasoaktiivne hormoon, millel on oluline roll hüpertensiooni patogeneesis tüüp 1 (AT₁) retseptori vahendusel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hüpertensiooni korral tekitab olmesartaanmedoksomiil annusest sõltuva ja kauakestva arteriaalse vererõhu languse. Siiani puuduvad tõendid esimese annuse järgse hüpertensiooni tekkimisest, tahhüülaksiast pikaajalise ravi käigus või tagasilöögiefektina tekkinud vererõhu tõusust pärast ravi katkestamist.

Olmestasartaanmedoksomiili annustamine üks kord ööpäevas annab efektiivse ja ühtlase vererõhu languse 24 tunniks. Sama ööpäevase koguanuse juures andis üks kord ööpäevas manustamine sarnase vererõhu languse nagu kaks korda ööpäevas manustamine.

Pideva raviga saavutatakse maksimaalne vererõhu langus 8 nädalat pärast ravi alustamist, kuigi oluline osa vererõhku langetavast toimest ilmneb juba pärast 2-nädalast ravi. Koos hüdroklorotiasiidiga on vereõhku alandav toime aditiivne ja koosmanustamist talutakse hästi.

Olmestasartaani mõju suremusele ja haigestumusele ei ole veel teada.

ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) uuringus, mis viidi läbi 2. tüüpi diabeedi, normoalbuminuuria ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskifaktoriga 4447-l patsiendil, uuriti, kas ravi olmesartaaniga lükkab edasi mikroalbuminuuria teket. Jälgimisperioodi jooksul, mille mediaanväärtus oli 3,2 aastat, said patsiendid lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, välja arvatud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB), ravi olmesartaani või platseeboga.

Uuringus täheldati esmase tulemusnäitaja – aeg mikroalbuminuuria tekkeni – märkimisväärset riski vähenemist olmesartaanirühmas. Pärast kohandamist vererõhu erinevuste suhtes ei olnud selle riski vähenemine enam statistiliselt oluline. 8,2% patsientidest olmesartaanirühmas (178-l 2160-st) ja 9,8% patsientidest platseeborühmas (210-l 2139-st) arenes mikroalbuminuuria.

Teiseste tulemusnäitajana täheldati kardiovaskulaarseid tüsistusi 96 patsiendil (4,3%) olmesartaanirühmas ja 94 patsiendil (4,2%) platseeborühmas. Kardiovaskulaarse suremuse esinemissagedus oli olmesartaanirühmas suurem kui platseeborühmas (15 patsienti (0,7%) vs 3 patsienti (0,1%)), samas kui mittefataalse insuldi (14 patsienti (0,6%) vs 8 patsienti (0,4%)), mittefataalse müokardiinfarkti (17 patsienti (0,8%) vs 26 patsienti (1,2%)) ja mittekardiovaskulaarse suremuse (11 patsienti (0,5%) vs 12 patsienti (0,5%)) esinemissagedus oli mõlemas uuringurühmas sarnane. Üldine suremus oli olmesartaanirühmas numbriliselt suurem (26 patsienti (1,2%) vs 15 patsienti (0,7%)), mis oli eelkõige seotud surmaga lõppenud kardiovaskulaarsete tüsistuste suurema arvuga.

ORIENT (*Olmestasartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) uuringus hinnati olmesartaani toimeid renaalsetele ja kardiovaskulaarsetele ravitulemitele 577-l randomiseeritud Jaapani ja Hiina päritolu 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud nefropaatiaga patsiendil. Jälgimisperioodi vältel, mille mediaanväärtus oli 3,1 aastat, said patsiendid lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, sealhulgas AKE inhibiitorid, kas olmesartaani või platseebot. Esmast liitulemusnäitajat (esimene järgmistest ilmingutest: seerumi kreatiniinisalduse

kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaiguse teke, mis tahes põhjusel surm) täheldati 116 patsiendil olmesartaanirühmas (41,1%) ja 129 patsiendil platseeborühmas (45,4%) (riskisuhe: 0,97, 95% usaldusvahemik 0,75...1,24; p = 0,791). Teisest kardiovaskulaarset liittulemusnäitajat täheldati 40-1 olmesartaaniga ravitud patsiendil (14,2%) ja 53-1 platseeboga ravitud patsiendil (18,7%). See kardiovaskulaarne liittulemusnäitaja hõlmas kardiovaskulaarset surma, mida täheldati 10 patsiendil (3,5%) olmesartaanirühmas võrrelduna 3 patsiendiga (1,1%) platseeborühmas, üldist suremust (19 patsienti (6,7%) vs 20 patsienti (7,0%)), mittefataalset insulti (8 patsienti (2,8%) vs 11 patsienti (3,9%)) ning mittefataalset müokardiinfarkti (3 patsienti (1,1%) vs 7 patsienti (2,5%)).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajate ning suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu samaaegselt kasutada diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsisest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenemise inhibiitor dihidropüridiini rühmast (aeglane kaltsiumikanali blokaator ehk kaltsiumiioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonekonna silelihastesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab üldist isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame löögisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
2. Amlodipiini toime mehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaararterite spasme (Prinzmetali ehk variantstenokardia).

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis 24 tunni vältel. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Üks ööpäevane amlodipiiniannus suurendab stenokardiaga patsientidel üldise füüsilise koormustaluvuse kestust, lükkab edasi stenokardia algusaega ja ST-segmendi 1 mm depressiooni

tekkeaga ning vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserüültrinitraadi tableti vajadust.

Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagra-patsientidele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Olmesartaanmedoksomiil

Imendumine ja jaotumine

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktist imendumise kestel muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esteraaside toimele kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – olmesartaaniks.

Plasmas või ekskreetides ei ole tuvastatud intaktset olmesartaanmedoksomiili või intaktset külghela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus tableti vormist oli 25,6%.

Olmesartaani keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) saabub ligikaudu 2 tunni jooksul pärast olmesartaanmedoksomiili suukaudset manustamist ja olmesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt, kui manustatakse suurenevaid ühekordseid suukaudseid annuseid kuni ligikaudu 80 mg.

Toidu mõju olmesartaani biosaadavusele oli minimaalne ja seetõttu võib olmesartaanmedoksomiili manustada koos toiduga või ilma.

Olmesartaani farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi sugude vahel.

Olmesartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (99,7%), kuid võimalus seondumiskohalt tõrjumise tõttu tekkivateks kliiniliselt olulisteks koostoimeteks teiste samaaegselt manustatavate ulatuslikult plasmavalkudega seonduvate ravimitega on madal (mida kinnitab kliiniliselt oluliste koostoimete puudumine varfariiniga). Olmesartaani seondumine vererakkudega on ebaoluline. Keskmine jaotusruumala pärast intravenooset annustamist on väike (16...29 l).

Biotransformatsioon ja eritumine

Plasma üldkliirens oli üldjuhul 1,3 l/h (CV, 19%) ning see oli suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Pärast ^{14}C -märgistatud olmesartaanmedoksomiili ühekordset suukaudset manustamist eritus 10...16% manustatud radioaktiivsusest uriiniga (suur enamus 24 h jooksul annuse manustamisest) ja ülejäänud osa määratud radioaktiivsusest eritus väljaheitega. Lähtudes süsteemsest saadavusest 25,6%, võib arvutada, et imendunud olmesartaan viiakse välja nii renaalse ekskretsiooni teel (ligikaudu 40%) kui ka hepatobiliaarselt (ligikaudu 60%). Kogu määratud radioaktiivsus tuvastati olmesartaanina. Ühtegi teist olulist metaboliiti ei leitud. Olmesartaani enterohepaatiline tsirkulatsioon on minimaalne. Kuna suur osa olmesartaani eritatakse sapiga, on vastunäidustatud selle kasutamine sapiteede sulguse korral (vt lõik 4.3).

Olmesartaani terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast mitmekordset suukaudset manustamist varieerus 10 ja 15 tunni vahel. Püsiseisund saabus mõne esimese annuse järgselt ja pärast 14-päevast pidevat manustamist ei täheldatud edasist akumulatsiooni. Renaalne kliirens oli ligikaudu 0,5...0,7 l/h ja annusest sõltumatu.

Farmakokineetika erinevates patsiendirühmades

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatel hüpertensioonilistel patsientidel (vanuses 65...75 aastat) suurenes AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) püsiseisundi tingimustes ligikaudu 35% ning väga eakatel patsientidel (≥ 75 -aastased) ligikaudu 44% võrreldes noorema vanusegrupiga. See võib olla vähemalt osaliselt seotud keskmise neerufunktsiooni vähenemisega selles grupis.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel suurenes AUC püsikontsentratsiooni tingimustes kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral vastavalt 62%, 82% ja 179%, võrreldes tervete kontrollgrupi isikutega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Pärast ühekordset suukaudset manustamist olid olmesartaani AUC väärtused 6% ja 65% kõrgemad vastavalt kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes neile vastavate tervete kontrollisikutega. Olmesartaani seondumata fraktsioon 2 tundi pärast annuse võtmist oli tervetel uuritavatel, kerge maksakahjustusega patsientidel ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 0,26%, 0,34% ja 0,41%. Korduval kasutamisel mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli olmesartaani AUC uuesti ligikaudu 65% suurem kui tervetel kontrollgrupis. Olmesartaani keskmised C_{\max} väärtused olid tervetel ja maksakahjustusega patsientidel sarnased. Olmesartaanmedoksomiili ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ravimite koostoimed

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam

40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 3750 mg kolesevelaamvesinikkloriidi samaaegne manustamine tervetele uuritavatele põhjustas olmesartaani C_{\max} 28% ja AUC 39% vähenemist. Väiksemaid toimeid – C_{\max} ja AUC vähenemist vastavalt 4% ja 15% – täheldati olmesartaanmedoksomiili manustamisel 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi. Olmesartaani eritumise poolväärtusaeg vähenes 50...52%, sõltumata sellest, kas seda manustati samaaegselt või 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi (vt lõik 4.5).

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud näitavad, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning on kooskõlas ühekordse ööpäevase annustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatu kujul ja 60% metaboliitidena.

Eriühendid

Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurendada AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Olmesartaanmedoksomiil

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid olmesartaanmedoksomiilil teistele AT₁ retseptori

antagonistidele ja AKE inhibiitoritele sarnased toimed: tõusnud vere urea (BUN) ja kreatiniini tase (AT₁ retseptori blokeerimisest tulenevate neeru funktsionaalsete muutuste tõttu); südame kaalu langus; punavere näitajate langus (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit); histoloogilised viited neerukahjustusele (regeneratiivsed lesioonid neeru epiteelis, basaalmembraani paksenemine, tuubulite dilatatsioon). Need olmesartaanmedoksomiili farmakoloogilisest toimest tingitud ebasoovitavad nähud on ilmnenud ka teiste AT₁ retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite prekliinilistes uuringutes ning neid saab vähendada samaaegse naatriumkloriidi manustamisega suu kaudu.

Mõlemal liigil ilmnes suurenenud plasma reniini aktiivsus ja neeru jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia. Nendel muutustel, mis on tüüpilised AKE inhibiitorite klassile ja teistele AT₁ retseptori antagonistidele, ei näi olevat mingit kliinilist tähtsust.

Sarnaselt teistele AT₁ retseptori antagonistidele suurendas olmesartaanmedoksomiil *in vitro* rakukultuurides kromosoomis katkemiste teket. Selliseid toimeid ei ilmnenud mitmetes *in vivo* uuringutes, kus kasutati olmesartaanmedoksomiili väga suurtes suukaudsetes annustes (kuni 2000 mg/kg kohta). Võrdlevate genotoksilisuse katsete üldised andmed näitavad, et on väga ebatõenäoline, et olmesartaan omaks kliinilistes tingimustes kasutades mingisuguseid genotoksilisi toimeid.

Olmesartaanmedoksomiil ei olnud kartsinogeenne ei rottidele kaheaastase uuringu käigus ega hiirtele kahe kuuekuulise uuringu käigus, kus kasutati transgeenseid mudeleid.

Rottide reproduktiivsusuuringus ei mõjutanud olmesartaanmedoksomiil viljakust ja puudusid tõendid teratogeense toime kohta. Sarnaselt teistele angiotensiin II antagonistidele, oli ekspositsiooni järel olmesartaanmedoksomiilile järglaste elulemus vähenenud ning pärast emasloomade ekspositsiooni tiinuse hilises järgus ja laktatsiooni ajal ilmnes neeruvaagna dilatatsioon. Sarnaselt teistele antihüpertensivsetele ühenditele on näidatud, et olmesartaanmedoksomiil on tiinetele küülikutele toksilisem kui tiinetele rottidele, siiski ei olnud viiteid lootetoksilisusele.

Amlodipiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidega läbiviidud reproduktionitoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste korral poegimisaja edasilükkumist, rasket poegimistegevust ning loodete ja vastsündinute elulemuse langust. Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiinmaleaadiga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva jooksul enne paaritumist) annustes kuni 10 mg amlodipiini/kg ööpäevas (ligikaudu 10-kordne maksimaalne soovituslik annus inimesel, 10 mg ööpäevas mg/m² alusel), ei tuvastatud mingeid toimeid fertiilsusele.

Olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini kombinatsioon

Olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini kombinatsiooni suukaudne manustamine 90 päeva jooksul rottidel annuses 60/15 mg/kg ööpäevas põhjustas kerge fokaalse ägeda põletikuga kulgevaid mao erosioone, peamiselt emasloomadel. Olmesartaanmedoksomiili suurtes annustes leiti sarnaseid mao erosioone, mis näitab, et antud ravim põhjustab sellist toimet loomadel, kes saavad kombinatsioonravi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (mikrokristalliline tselluloos; kolloidne veevaba ränidioksiid)

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Laktoosmonohüdraat

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablettidel:

Polü (vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk

Tableti kate 40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablettidel:

Polü (vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablettidel:

Polü (vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.
Üksikannuseline blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg/5 mg: 949617
40 mg/5 mg: 949717
40 mg/10 mg: 949817

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022