

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olsitri, 20 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsitri, 40 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsitri, 40 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsitri, 40 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsitri, 40 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili, 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Olmesartanum medoxomilum, amlodipinum, hydrochlorothiazidum*

Teadavalevat toimet omavad abiained:

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,27 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,54 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,54 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,54 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14,54 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti mõõdud: läbimõõt 8,5 mm ± 0,5 mm.

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu pruunikas-kollased kuni kahvatu pruunid-kollased, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud tähis „C1“.

Tableti mõõdud: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu roosakas-oranžid, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud tähis „C2“.

Tableti mõõdud: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu roosad, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud tähis „C3“.

Tableti mõõdud: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu hallikas-lillad kuni kahvatu hallid-lillad, kaksikkumerad, kapslikujulised, õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Tableti mõõdud: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Täiendav ravi

Täiskasvanud patsiendid, kellel kombinatsioonravi olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiiniga, võetuna kahte toimeainet sisaldava ravimina, ei taga piisavat vererõhu langust.

Vahetusravi

Täiskasvanud patsiendid, kelle vererõhk langeb piisavalt, kasutades kombinatsioonravi olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga, mida võetakse kahte toimeainet sisaldava ravimina (olmesartaanmedoksomiil ja amlodipiin või olmesartaanmedoksomiil ja hüdroklorotiasiid) ning ühte toimeainet sisaldava ravimina (hüdroklorotiasiid või amlodipiin).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Olsitri soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Täiendav ravi

Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kellel 20 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5

mg amlodipiini kombinatsioonravi, võetuna kahte toimeainet sisaldava ravimina, ei taga piisavat vererõhu langust.

Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kellel 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiini kombinatsioonravi, võetuna kahte toimeainet sisaldava ravimina, või Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg võtmise, ei taga piisavat vererõhu langust.

Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kellel vererõhk ei ole Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg abil piisavalt kontrolli all.

Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kellel 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kombinatsioonravi, võetuna kahte toimeainet sisaldava ravimina, või Olsitri 40 mg/5 mg/12,5 mg võtmise, ei taga piisavat vererõhu langust.

Olsitri 40 mg/10 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kellel vererõhk ei ole Olsitri 40 mg/10 mg/12,5 mg või Olsitri 40 mg/5 mg/25 mg abil piisavalt kontrolli all.

Enne kolme toimeainet sisaldavale kombinatsioonile üleminekut on soovitatav ravimi üksikkomponentide annuseid järk-järgult tiitrida. Kliinilise näidustuse korral võib kaaluda ka kohest üleminekut kahte toimeainet sisaldavalt kombinatsioonilt kolme toimeainet sisaldavale kombinatsioonile.

Vahetusravi

Patsiendid, kelle ravi on kontrolli all olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi, võetuna kahte toimeainet sisaldava ravimina (olmesartaanmedoksomiil ja amlodipiin või olmesartaanmedoksomiil ja hüdroklorotiasiid) ning ühte toimeainet sisaldava ravimina (hüdroklorotiasiid või amlodipiin) kombinatsioonraviga, võib üle viia Olsitri'le, mis sisaldab toimeaineid samades annustes.

Olsitri soovitatav maksimaalne ööpäevane annus on 40 mg/10 mg/25 mg.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakate ravimisel tuleb olla ettevaatlik, hoolikalt jälgida patsiendi vererõhku, eriti juhul, kui kasutatakse maksimaalset soovitatud annust 40 mg/10 mg/25 mg ööpäevas.

Eakate annuse suurendamisel on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

On väga vähe andmeid olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel. Soovitatav on äärmine ettevaatlikkus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine.

Neerukahjustus

Suurim annus kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel on Olsitri 20 mg/5 mg/12,5 mg ööpäevas, sest 40 mg olmesartaanmedoksomiili kasutamise kogemus selles patsientide grupis on piiratud.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust.

Olsitri kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Olsitri't tuleb kasutada ettevaatusega kerge maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada annust 20 mg/5 mg/12,5 mg üks kord ööpäevas. Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi ajal jälgida hoolikalt vererõhku ja

neerufunktsiooni näitajaid.

Nagu kõigi kaltsiumi antagonistide puhul, pikeneb ka amlodipiini poolväärtusaeg maksakahjustusega patsientidel, mistõttu annustamissoovitusi ei ole määratletud. Nendel patsientidel tuleb Olsitri't seetõttu kasutada ettevaatusega. Amlodipiini farmakokineetikat ei ole uuritud raske maksakahjustuse korral. Maksakahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada kõige väiksemast annusest ja annust aeglaselt tiitrida.

Raske maksakahjustuse (vt lõigud 4.3 ja 5.2), kolestaasi või sapiteede obstruktsiooniga (vt lõik 4.3) patsientidel on Olsitri kasutamine vastunäidustatud.

Lapsed

Olsitri't ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Tablett tuleb neelata alla piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäie veega). Tabletti ei tohi närida ning see tuleb võtta iga päev samal ajal.

Olsitri't võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide, sulfoonamiidi derivaatide (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidist saadud ravim) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske neerukahjustus (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Refraktaarne hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüponatreemia, ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

Raske maksapuudulikkus, kolestaas ja sapiteede obstruktsiooniga kulgevad häired (vt lõik 5.2).

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Olsitri samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Ravimis sisalduva amlodipiini tõttu on Olsitri vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- šokk (sh kardiogeenne šokk);
- raske hüpotensioon;
- vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt aordi stenoosi raske aste);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüповoleemiaga või organismi vähenenud naatriumisisaldusega patsiendid

Sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust, võib tekkida patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, soola piirava dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel. Sellised seisundid on soovitatav enne Olsitri manustamist korrigeerida või ravi alguses patsienti hoolikalt jälgida.

Teised 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 teiste ravimitega

seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või, harvadel juhtudel, ägeda neerupuudulikkuse tekkega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk on suurem kahepoolse neeruarterite stenoosiga või ühte töötavat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda ravitakse reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega.

Neerufunktsiooni kahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Kui Olsitri't kasutatakse neerufunktsiooni kahjustusega patsientide raviks, on soovitatav regulaarselt jälgida seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisaldust.

Olsitri kasutamine raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib seoses tiasiiddiureetikumide kasutamisega esineda asoteemiat.

Kui patsiendil tekib progresseeruv neerukahjustus, tuleb ravivajadus üle hinnata ja kaaluda diureetilise ravi lõpetamise võimalust.

Puudub kogemus olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi kasutamise kohta hiljuti siiratud neeruga patsientidel või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega (st kreatiniini kliirens < 12 ml/min) patsientidel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (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.

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

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini ekspositsioon suurenenud (vt lõik 5.2).

Peale selle võivad väikesed vee ja elektrolüütide tasakaalu muutused ravi ajal tiasiiddiureetikumidega põhjustada maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel maksakoomat või maksahaiguse progresseerumist.

Olsitri manustamisel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravis ei tohi olmesartaanmedoksomiili annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsientidele tuleb amlodipiini annustamist alustada annustamisvahemiku väiksemast annusest ning ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel.

Olsitri kasutamine raske maksakahjustuse, kolestaasi või sapiteede obstruktsiooniga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos; obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nii nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, tuleb amlodipiini sisalduse tõttu manustada Olsitri't erilise ettevaatusega patsientidele, kellel on aordi- või mitraalklapi stenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei saavutata reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega tavaliselt hüpotensivset efekti. Seetõttu ei ole Olsitri kasutamine sellistel patsientel soovitatav.

Toimed ainevahetusele ja endokriinsüsteemile

Ravi tiasiiddiureetikumidega võib halvendada glükoositaluvust. Diabeediga patsientidel võib osutada vajalikuks insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete annuste vähendamine (vt lõik 4.5). Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega võib ilmneda latentne diabeet.

Kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus on ebasoovitatav toime, mis kaasneb ravimisega tiasiiddiureetikumidega.

Mõnedel tiasiiddiureetikume saavatel patsientidel võib esineda hüperurikeemiat või avalduda podagra.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu iga diureetikumravi saava patsiendi puhul, tuleb sobivate ajavahemike järel määrata seerumis elektrolüütide sisaldus.

Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (sh hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häiretele viitavad nähud on suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või -krampid, lihasvähim, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired, nagu iiveldus või oksendamine (vt lõik 4.8).

Hüpokaleemia tekkerisk on suurem maksatsirroosiga ja kiirenenud diureesiga patsientidel; patsientidel, kes ei saa piisavalt suukaudseid elektrolüüte ja patsientidel, kes saavad ühtaegu kortikosteroidide või AKTH-d (vt lõik 4.5).

Ja vastupidi, Olsitri olmesartaanmedoksomiili komponendi angiotensiin II retseptorite (AT1) antagonismi tõttu võib tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskigrupi patsientidel soovitatakse pidevalt jälgida kaaliumisisaldust seerumis. Kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumiasendajaid või kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid ja teisi seerumi kaaliumisisaldust mõjutavaid ravimpreparaate (näiteks hepariin) tuleb koos Olsitri'ga manustada ettevaatusega (vt lõik 4.5) ja sageli jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Ei ole teada, et olmesartaanmedoksomiil vähendaks või väldiks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Klooriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada perioodilist ja kerget kaltsiumisisalduse suurenemist seerumis ka kaltsiumi teadaolevate ainevahetushäirete puudumisel.

Hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi tunnus. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni kontrollimist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

On näidatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneesiumiat.

Kuuma ilmaga võib tursetega patsientidel esineda lahjendushüponatreemiat.

Liitium

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

Südamepuudulikkus

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi inhibeerimise tõttu võivad tundlikel patsientidel tekkida neerufunktsiooni muutused.

Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsusest, on ravi korral angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega täheldatud oliguuriat ja/või progresseeruvat asoteemiat ning (harvadel juhtudel) ägedat neerupuudulikkust ja/või surma.

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult. Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, mis käsitles amlodipiini kasutamist raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV) patsientidel oli teatatud kopsuturse esinemissagedus suurem kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiin, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, sest need võivad suurendada edaspidi kardiovaskulaarsete tüsistuste ja suremuse riski.

Tsöliaakiasarnane enteropaatia

Väga harvadel juhtudel on teatatud pärast mõne kuu kuni aastatepikkust olmesartaani kasutamist rasket, kroonilist kõhulahtisust koos olulise kehakaalulangusega, mis on arvatavasti tingitud hilinenud lokaliseeritud ülitundlikkusreaktsioonist. Patsientide soole biopsia on sageli näidanud hattude atroofiat. Kui ravi ajal olmesartaaniga tekivad patsiendil need sümptomid ja puuduvad teised selged etioloogiad, tuleb ravi olmesartaaniga kohe lõpetada ja ei tohi uuesti alustada. Kui nädal pärast ravimi kasutamise lõpetamist ei täheldata diarröa paranemise märke, tuleb pidada nõu spetsialistiga (nt gastroenteroloog).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid (sulfoonamiid) võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjel tekivad silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletudnurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni. Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes (vt lõik 4.8).

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 kindlaks tehtud, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Olsitri ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Eakad

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib ravi ajal Olsitri'ga, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta katmata kehaosi päikese või kunstliku

UVA kiirguse eest.

Mittemelanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mittemelanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mittemelanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama kasutama võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mittemelanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidiga ravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Muud

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

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia ja astmaga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse süvenemist või ägenemist.

Nagu ka teiste angiotensiin II antagonistide puhul, on olmesartaani vererõhku langetav toime mõnevõrra nõrgem mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel, kuid sellist toimet ei registreeritud ühes kolmest olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga kliinilises uuringus, kuhu olid kaasatud mustanahalised patsiendid (30%), vt ka lõik 5.1.

Olsitri sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse 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

Võimalikud koostoimed, mis on seotud Olsitri kombinatsioonraviga:

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Teatatud on pöörduvast seerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemisest, kui liitiumi manustati koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja harva ka angiotensiin II antagonistidega. Peale selle vähendavad tiasiidid liitiumi renaalset kliirensit ja selle tagajärjel võib suureneda liitiumi toksilisuse risk. Seetõttu ei ole Olsitri ja liitiumi kombineeritud manustamine soovitatav (vt lõik 4.4). Kui sellise kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumi kontsentratsiooni seerumis.

Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Baklofeen

Võib esineda hüpertensioonivastase toime tugevnemine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d):

MSPVA-d (sh atsetüülsalitsüülhappe annuses > 3 g/ööpäevas, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada tiasiiddiureetikumide ja angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet.

Mõnedel nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel (st dehüdreeritud patsiendid või nõrgenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid) võib samaaegne angiotensiin II antagonisti ja tsüklooksügenaasi inhibeerivate ravimite manustamine põhjustada edasist neerufunktsiooni halvenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt hiljem tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada alljärgnevaga

Amifostiin

Võib esineda hüpertensioonivastase toime tugevnemine.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

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

Alkohol, barbituraadid, narkootikumid või antidepressandid

Võib tekkida ortostaatiline hüpotensioon.

Võimalikud koostoimed, mis on seotud olmesartaanmedoksomiiliga

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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).

Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid

Samaaegne kasutamine koos kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või seerumis kaaliumihulka suurendavate teiste ravimitega (nt hepariin, AKE-inhibiitorid) võib suurendada kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4). Kui koos Olsitri'ga kirjutatakse välja seerumi kaaliumi sisaldust mõjutavaid ravimeid, on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Täiendav teave

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam

Sapphapete sekvestrandi kolesevelaamvesinikkloriidi samaaegne manustamine vähendab olmesartaani süsteemset ekspositsiooni ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja 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).

Pärast ravi antatsiididega (alumiiniummagneesiumhüdroksiid) täheldati olmesartaani biosaadavuse mõõdukat vähenemist.

Olmesartaanmedoksomiilil ei olnud olulist toimet varfariini farmakokineetikale ega farmakodünaamikale, samuti digoksiini farmakokineetikale.

Olmesartaanmedoksoomiili manustamisel koos pravastatiiniga ei täheldatud tervetel vabatahtlikel kliiniliselt olulisi toimeid kummagi koostisaine farmakokineetikale.

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 toimet roti tsütokroom P450 aktiivsusele. Olmesartaani ja ülalmainitud tsütokroom P450 ensüümide vahendusel metaboliseeritavate ravimite vahel ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Võimalikud koostoimed, mis on seotud amlodipiiniga

Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib olulisel määral suurendada amlodipiini plasmakontsentratsiooni. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljenduda eakatel patsientidel. Suureneb hüpotensiooni tekkerisk. Soovitav on patsientide tähelepanelik jälgimine ja vajadusel 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 virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu on soovitatav pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

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

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetilisi omadusi.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduv samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

Takroliimus

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

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamisel olevatel Prospektiivses uuringus siiratud neeruga patsientidel täheldati tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni suurenemist keskmiselt 40%, kui samaaegselt kasutati amlodipiini. Olsitri ja tsüklosporiini koosmanustamine võib suurendada tsüklosporiini plasmakontrentasiooni. Samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda tsüklosporiinisisalduse jälgimist ja vajadusel tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

Võimalikud koostoimed, mis on seotud hüdroklorotiasiidiga

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Ravimid, mis mõjutavad kaaliumitaset

Hüdroklorotiasidi kaaliumisisaldust vähendav toime (vt lõik 4.4) võib tugevneda koosmanustamisel teiste ravimitega, mis põhjustavad kaaliumikadu ja hüpokaleemiat (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumbensüülpenitsilliin või salitsüülhappe derivaadid). Seetõttu ei ole nimetatud ravimite kooskasutamine soovitatav.

Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Kaltsiumisoolad

Kaltsiumi eritumise vähendamise tõttu võivad tiasiiddiureetikumid põhjustada seerumi kaltsiumitaseme tõusu. Kaltsiumiasendajate kasutamise vajadusel tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ja kohandada kaltsiumi annust selle järgi.

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Anioone vahetavate resiinide juuresolek halvendab hüdroklorotiasidi imendumist.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneesemia võib soodustada digitaalsest põhjustatud südamerütmihäirete teket.

Ravimid, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused

Seerumi kaaliumisisalduse ja EKG korrapärane jälgimine on soovitatav juhul, kui Olsitri't manustatakse samal ajal ravimitega, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt digitaalse glükosiidid ja arütmiavastased ravimid) ja järgnevalt loetletud ravimid (sh osad arütmiavastased ravimid), mille manustamisele võib järgneda *torsade de pointes* (ventrikulaarane tahhükardia) ning mille manustamisel hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarse tahhükardia) teket soodustav tegur:

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned psühhoosivastased ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin i.v., halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, vinkamiin i.v.).

Mitte-depolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin):

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedeplariseerivate müorelaksantide toimet.

Antikolinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen):

Tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneb seedetrakti motoorika vähenemise ja mao

tühjenemise aeglustumise tõttu.

Diabeediravimid (suukaudsed diabeediravimid ja insuliin):

Ravi tiasiidiga võib mõjutada glükoositaluvust. Vajalik võib olla diabeediravimi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Metformiin

Metformiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest võimalik hüdroklorotiasiidi kasutamisega seotud funktsionaalse neerupuudulikkuse teke võib tekitada laktatsidoosi.

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemiline toime võib tiasiidide mõjul tugevneda.

Katehholamiinid (nt noradrenaliin)

Katehholamiinide toime võib nõrgeneda.

Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusereaktsioonide esinemissagedust.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete tekkeriski.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

Salitsülaadid

Salitsülaatide suurte annuste korral võib hüdroklorotiasiid suurendada salitsülaatide toksilist toimet kesknärvisüsteemile.

Metüüldopa

Metüüldopa ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel manustamisel on kirjeldatud hemolüütilise aneemia tekke üksikuid juhtumeid.

Tsüklosporiin

Samaaegne ravi tsüklosporiiniga võib suurendada hüperurikeemia ja podagralaadsete tüsistuste tekkeriski.

Tetratsükliinid

Tetratsükliinide ja tiasiidide koosmanustamisel suureneb tetratsükliinist indutseeritud ureasisalduse suurenemise tekkerisk. Nimetatud koostoimel ei ole tõenäoliselt tähtsust doksütsükliini puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Olsitri kasutamine on raseduse teisel ja kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Arvestades kombinatsioonpreparaadi üksikute komponentide toimeid rasedusele, ei ole Olsitri kasutamine raseduse esimesel trimestril soovitatav (vt lõik 4.4).

Olmestasartaanmedoksomiil

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 andmed teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa välistada väikese riski suurenemist. Kuna puuduvad kontrolliga 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 kohe 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 antagoniste, on soovitatav kontrollida ultraheliuuringuga neerufunktsiooni ja kolju luustumist.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplatsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia raviks plasmamahu vähenemise ja platsentaarse hüperperfusiooni tõttu, omamata kasulikke toimet haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvad situatsioonid, kui muud ravi ei saa kasutada.

Amlodipiin

Piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita amlodipiini ega teiste kaltsiumikanali blokaatorite kahjulikku toimet loote tervisele. Siiski võib pikeneda sünnituse kestus.

Imetamine

Olsitri't ei soovitata imetamise ajal 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.

Hüdroklorotiasiid imendub inimese rinnapiima väikestes kogustes. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima produktsiooni.

Olsitri kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Olsitri't kasutatakse imetamise ajal, peavad annused olema nii väikesed kui võimalik.

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

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et antihüpertensiivse ravi ajal võib patsientidel aeg-ajalt esineda pearinglust, peavalu, iiveldust ja väsimust ning nimetatud sümptomid võivad mõjutada reaktsioonivõimet. Soovitatav on ettevaatus, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi ohutust on uuritud kliinilises uuringus 7826 patsiendiga, kes kasutasid olmesartaanmedoksomiili ning amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni.

Olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi ning üksikkomponentide olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest, turuletulekujärjestest ohutusuuringutest ja spontaansetest teatistest on toodud tabelis 1, põhinedes üksikkomponentide teadaolevale ohutusprofiilile. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidiga on perifeerne turse, peavalu ja pearinglus.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga on perifeersed tursed, peavalu ja pearinglus.

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).

Tabel 1: Olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi ja üksikkomponentide kõrvaltoimete kokkuvõttev tabel

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus			
		Olmesartaan/ amlodipiin/ hüdroklorotiasiid	Olmesartaan	Amlodipiin	Hüdrokloro- tiasiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Sage			
	Nasofarüingiit	Sage			
	Kuseteede infektsioonid	Sage	Sage		
	Sialoadeniit				Harv
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata	Mittemelanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)				Teadmata

kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)					
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia			Väga harv	Harv
	Trombotsütopeenia		Aeg-ajalt	Väga harv	Harv
	Luuüdi depressioon				Harv
	Neutropeenia/agranulotsütoos				Harv
	Hemolüütiline aneemia				Harv
	Aplastiline aneemia				Harv
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon		Aeg-ajalt		
	Ravimite ülitundlikkus			Väga harv	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaleemia	Aeg-ajalt	Harv		
	Hüpokaleemia	Aeg-ajalt			Sage
	Anoreksia				Aeg-ajalt
	Glükosuuria				Sage
	Hüperkaltseemia				Sage
	Hüperglükeemia			Väga harv	Sage
	Hüpomagneseemia				Sage
	Hüponatreemia				Sage
	Hüpokloreemia				Sage
	Hüpertriglütserideemia		Sage		Väga sage
	Hüperkolesterineemia				Väga sage
	Hüperurikeemia		Sage		Väga sage
	Hüpokloreemiline alkalooos				Väga harv
	Hüperamülaseemia				Sage
Psühhiaatrilised häired	Segasus			Harv	Sage
	Depressioon			Aeg-ajalt	Harv
	Apaatia				Harv
	Ärritus			Aeg-ajalt	
	Rahutus				Harv
	Meeleolu muutused (sh ärevus)			Aeg-ajalt	
	Unehäired (sh unetus)			Aeg-ajalt	Harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage	Sage	Sage	Sage
	Peavalu	Sage	Sage	Sage	Harv
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt			
	Presünoop	Aeg-ajalt			
	Düsgeusia			Aeg-ajalt	
	Hüpertoonია			Väga harv	
	Hüpesteesia			Aeg-ajalt	
	Paresteesia			Aeg-ajalt	Harv
	Perifeerne neuropaatia			Väga harv	
	Somnolentsus			Sage	
	Sünoop			Aeg-ajalt	
	Krambid				Harv
	Isutus				Aeg-ajalt
	Treemor			Aeg-ajalt	
Ekstrapüramidaalne häire			Teadmata		
Silma kahjustused	Nägemishäired (sh diploopia, hägune nägemine)			Sage	Harv
	Vähenenud pisaravool				Harv
	Müoopia süvenemine				Aeg-ajalt
	Ksantopsia				Harv
	Äge müoopia, äge				Teadmata

	suletudnurga glaukoom (vt lõik 4.4)				
	Silma soonkesta efusioon				Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Peapööritus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt		Harv
	Tinnitus			Aeg-ajalt	
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt		Sage	
	Tahhükardia	Aeg-ajalt			
	Müokardiinfarkt			Väga harv	
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)			Aeg-ajalt	Harv
	Stenokardia		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt (sh stenokardia süvenemine)	
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Sage	Harv	Aeg-ajalt	
	Nahaõhetus	Aeg-ajalt		Sage	
	Ortostaatiline hüpotensioon				Aeg-ajalt
	Vaskuliit (sh nekrotiseeriv angiit)			Väga harv	Harv
	Tromboos				Harv
	Embolism				Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	
	Bronhiit		Sage		
	Düspnoe			Sage	Harv
	Farüngiit		Sage		
	Nohu		Sage	Aeg-ajalt	
	Äge interstitsiaalne pneumoonia				Harv
	Respiratoorne distress				Aeg-ajalt
	Kopsuturse				Harv
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage	Sage		Sage
	Iiveldus	Sage	Sage	Sage	Sage
	Kõhukinnisus	Sage			Sage
	Suukuivus	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt	
	Kõhuvalu		Sage	Sage	Sage
	Sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)			Sage	
	Meteorism				Sage
	Düspepsia		Sage	Sage	
	Gastriit			Väga harv	
	Maoärritus				Sage
	Gastroenteriit		Sage		
	Igemete hüperplaasia			Väga harv	
	Paralüütiline iileus				Väga harv
	Pankreatiit			Väga harv	Harv
	Oksendamine		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
	Tsöliaakia-sarnane enteropaatia (vt lõik 4.4)		Väga harv		
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit			Väga harv	
	Kollatõbi (intrahepaatiline kolestaatiline ikterus)			Väga harv	Harv
	Äge koletsüstiit				Harv

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia			Aeg-ajalt	
	Angioödeem		Harv	Väga harv	
	Allergiline dermatiit		Aeg-ajalt		
	Multiformne erüteem			Väga harv	
	Erüteem				Aeg-ajalt
	Erütematoosne luupus erüteemi-sarnased reaktsioonid				Harv
	Eksanteem		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Eksfoliatiivne dermatiit			Väga harv	
	Liighigistamine			Aeg-ajalt	
	Valgustundlikkus			Väga harv	Aeg-ajalt
	<i>Pruritus</i>		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Purpur			Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Quincke ödeem			Väga harv	
	Lööve		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Erütematoosse luupuse reaktivatsioon				Harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs			Teadmata	Harv
	Nahavärvi muutused			Aeg-ajalt	
	Stevensi-Johnsoni sündroom			Väga harv	
	Urtikaaria		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid	Sage	Harv	Sage	
	Liigeste turse	Sage			
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt			Harv
	Pahklude turse			Sage	
	Artralgia			Aeg-ajalt	
	Artriit		Sage		
	Seljavalu		Sage	Aeg-ajalt	
	Parees				Harv
	Müalgia		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Skeletivalu		Sage		
Neerude ja kuseteede häired	Pollakisuuria	Sage			
	Suurenenud urineerimissagedus			Aeg-ajalt	
	Äge neerupuudulikkus		Harv		
	Hematuuria		Sage		
	Urineemishäired			Aeg-ajalt	
	Öine urineerimine			Aeg-ajalt	
	Interstitsiaalne nefriit				Harv
	Neerupuudulikkus		Harv		Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäired	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia			Aeg-ajalt	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt	Sage	
	Perifeerne turse	Sage	Sage		
	Väsimus	Sage	Sage	Sage	
	Valu rinnus		Sage	Aeg-ajalt	
	Palavik				Harv
	Gripitaolised sümptomid		Sage		
Letargia		Harv			

	Halb enesetunne		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Turse			Väga sage	
	Valu		Sage	Aeg-ajalt	
	Näo turse		Aeg-ajalt		
Uuringud	Kreatiini sisalduse suurenemine veres	Sage	Harv		Sage
	Urea sisalduse suurenemine veres	Sage	Sage		Sage
	Kusihappe sisalduse suurenemine veres	Sage			
	Kaaliumi sisalduse suurenemine veres	Aeg-ajalt			
	Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt			
	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt			
	Aspartaataminotransferaasi suurenemine	Aeg-ajalt			
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus		Sage	Väga harv (enamasti seotud kolestaasiga)	
	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres		Sage		
	Kehakaalu langus			Aeg-ajalt	
	Kehakaalu tõus			Aeg-ajalt	

Angiotensiin II retseptori blokaatorite võtmisega ajalises seoses on üksikjuhtudel täheldatud rabdomüolüüsi. Amlodipiiniga ravitud patsientidel on teatatud ekstrapüramidaalse sündroomi üksikjuhtudest.

Mittemelanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Allpool on toodud kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilises uuringus või turuletuleku järel fikseeritud annusekombinatsiooniga olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini kooskasutamisel ning mida ei ole kirjeldatud olmesartaani/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi, olmesartaanmedoksomiili monoterapia ega amlodipiini monoterapia korral või millest on teatatud suurema sagedusega kahte toimeainet sisaldava preparaadi kasutamisel (tabel 2).

Tabel 2: Olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini kombinatsioonravi		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ravimi ülitundlikkus
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Ülakõhuvalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Libiido langus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Tursed
	Aeg-ajalt	Letargia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes

Allpool on toodud kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt

fikseeritud annusekombinatsiooniga olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kooskasutamisel ning mida ei ole kirjeldatud olmesartaani/amloidiipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi, olmesartaanmedoksomiili monoterapia ega amloidiipiini monoterapia korral või millest on teatatud suurema sagedusega kahte toimeainet sisaldava preparaadi kasutamisel (tabel 3).

Tabel 3: Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Harv	Teadvusehäired (näiteks teadvusekadu)
Naha ja naha aluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Ekseem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes
Uuringud	Harv	Hemoglobiini ja hematokriti keskmiste väärtuste vähenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Olsitri soovitatav maksimaalne annus on 40 mg/10 mg/25 mg ööpäevas.

Olmesartaani/amloidiipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi üleannustamise juhtudest inimestel ei ole teatatud. Kõige tõenäolisem Olsitri üleannustamise sümptom on hüpotensioon.

Olmesartaanmedoksomiili üleannustamise kõige tõenäolisemateks sümptomiteks on hüpotensioon ja tahhükardia, parasümpaatilise närvisüsteemi stimuleerimisel võib esineda ka bradükardiat.

Amlodipiini üleannustamine kutsub esile ülemäärase perifeerse vasodilatatsiooni koos väljendunud hüpotensiooni ja võimaliku reflektorse tahhükardiaga. On kirjeldatud väljendunud ja kestvat süsteemset hüpotensiooni koos šoki ja letaalse lõppega.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolüütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja dehüdratsiooniga.

Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ravi

Olsitri üleannustamisel peab ravi olema toetav ja sümptomaatiline. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusastmest.

Kui üleannustamisest ei ole möödas palju aega, võib kaaluda maoloputust. Aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni 2 tundi pärast amloidiipiini manustamist vähendas olulisel määral amloidiipiini imendumist.

Olsitri üleannustamisest põhjustatud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab kardiovaskulaarsüsteemi toetavat aktiivset ravi, sealhulgas südame ja kopsufunktsiooni monitoorimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva veremahu ja uriinierituse jälgimist. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisisene manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiniinitaset seerumis. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient

panna seliliasendisse ning manustada kiiresti soolalahust ja plasmaasendajaid.

Kuna amlodipiin seondub suures osas valkudega, ei ole dialüüsisist tõenäoliselt kasu. Ei ole teada, kas olmesartaan või hüdroklorotiasiid on dialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB), teised kombinatsioonid, ATC-kood: C09DX03.

Olsitri on angiotensiin II retseptori antagonist olmesartaanmedoksomiili, kaltsiumikanali blokaatori amlodipiinbesilaadi ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Nende toimeainete kombinatsioonil on aditiivne hüpertensioonivastane toime, mis langetab vererõhku suuremal määral kui üksik toimeaine.

Olmesartaanmedoksomiil

Olmesartaanmedoksomiil on selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Organismis muudetakse olmesartaanmedoksomiil kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks olmesartaaniks. Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi peamine vasoaktiivne hormoon ja see mängib olulist osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II toimed hõlmavad vasokonstriksiooni, aldosterooni sünteesi ja vabanemise stimulatsiooni, südame stimulatsiooni ja naatriumi tagasiimendumist neerutorukestes. Olmesartaan pärsib angiotensiin II vasokonstriktorset ja aldosterooni sekretsiooni stimuleerivat toimet, takistades kudedes selle seondumist AT₁-retseptoriga, sealhulgas silelihaskoes ja neerupealistes. Olmesartaani toime ei sõltu angiotensiin II sünteesiallikast või -teest. Angiotensiin II (AT₁) retseptorite selektiivne antagoniseerimine olmesartaani poolt põhjustab reniinisisalduse ning angiotensiin I ja II kontsentratsiooni suurenemist plasmas ning vähendab mõningal määral aldosterooni kontsentratsiooni plasmas.

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

Olmesartaanmedoksomiili manustamine hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas tagab vererõhu tõhusa ja püsiva alanemise kogu 24-tunnise annustamisintervalli ajaks. Manustamine üks kord ööpäevas kindlustab samasuguse vererõhu languse kui samasuguse ööpäevase annuse manustamine kaks korda ööpäevas.

Pideva raviga saavutatakse maksimaalne vererõhu langus 8 nädalat pärast ravi alustamist, kuigi oluline osa vererõhku langetavast toimest ilmneb juba pärast 2-nädalast ravi.

Olmesartaanmedoksomiili 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 – riski vähenemist olmesartaanirühmas. Pärast kohandamist vererõhu erinevuste suhtes ei olnud selle riski vähendamine enam statistiliselt oluline, 8,2% patsientidest olmesartaanirühmas (178-l 2160-st) ja 9,8%-l

patsientidest platseeborühmas (210-l 2139-st) arenes mikroalbuminuuria.

Teiseseid tulemusnäitajaid, kardiovaskulaarseid tüsistusi, täheldati 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 (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) uuringus hinnati olmesartaani toimet 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%) (riskitiheduste suhe: 0,97, 95% usaldusvahemik 0,75...1,24; p = 0,791). Teisest kardiovaskulaarset liitulemusnäitajat täheldati 40-l olmesartaaniga ravitud patsiendil (14,2%) ja 53-l platseeboga ravitud patsiendil (18,7%). See kardiovaskulaarne liitulemusnäitaja 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%)).

Amlodipiin

Amlodipiin on kaltsiumikanali blokaator, mis inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja silelihasrakkudesse läbi voltaasõltuvate L-tüüpi kaltsiumikanalite. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui ka mitte-dihidropüridiini seondumiskohtadega. Amlodipiin on suhteliselt veresoontespetsiifiline, mistõttu tema toime veresoonte silelihasrakkudele on tugevam kui südamelihase rakkudele. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese arterite silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui ka langeb vererõhk.

Hüpertensiooniga patsientidel põhjustab amlodipiin annusest sõltuva pikaajalise arteriaalse vererõhu languse. Ei ole andmeid pärast esimese annuse manustamist tekkinud hüpotensiooni, pikaajalisest ravist tingitud tahhüfülaksia või pärast ravi äkilist katkestamist tagasilöögi efektina tekkinud vererõhu tõusu kohta.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb vererõhk nii lamavas, istuvas kui ka seisvas asendis. Amlodipiini pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust. Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonivastel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamisel neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Südamepuudulikkusega patsientide hemodünaamika uuringud ja kliinilised koormustaluvuse uuringud NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel näitasid, et amlodipiin ei halvenda koormustaluvust, ei vähenda vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ega süvenda kliinilisi sümptomeid.

Platseebokontrolliga uuring (PRAISE), mis kavandati NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide uurimiseks, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE-inhibiitoreid, näitas, et

amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega patsientide suremuse ega suremuse/haigestumise kombineeritud riski.

Ilma võimalikule isheemilisele haigusele viitavate kliiniliste sümptomiteta või objektiivse leiuta NYHA III ja NYHA IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, kes said stabiilses annuses AKE-inhibiitoreid, digitaalsete preparaate ja diureetikume, läbi viidud amlodipiini pikaajalises platseebokontrolliga jätku-uuringus (PRAISE-2) ei näidanud amlodipiin toimet üldisele ega kardiovaskulaarsele suremusele. Samas patsientide grupis seostati amlodipiini suurenenud kopsuturse juhtudega ehkki südamepuudulikkuse seisundi halvenemise sagedus oluliselt ei erinenud võrreldes platseeboga.

Randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT) viidi läbi, et võrrelda uuemaid medikamentoosse ravi meetodeid: amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või vanemad ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südame isheemiatõve (CHD) lisariskifaktor, mille hulka kuuluvad: eelnev müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus (CVD) (kokku 51,5% patsientidest), 2. tüüpi diabeet (36,1%), HDL-kolesterool < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid fataalne südame isheemiatõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Võrreldes kloortalidooniga ei täheldatud amlodipiiniga ravi korral esmase tulemusnäitaja osas statistiliselt olulist erinevust: suhteline risk (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (CI) (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus oli amlodipiinravi rühmas märkimisväärselt suurem kui kloortalidoonravi rühmas (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI (1,25...1,52), $p < 0,001$). Samas ei esinenud amlodipiinravi rühma ja kloortalidoonravi rühma vahel olulist erinevust mis tahes põhjustel suremuse osas (RR 0,96, 95% CI (0,89...1,02), $p = 0,20$).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime täpne mehhanism on ebaselge. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide reabsorptsioonimehhanisme distaalsetes neerutuubulites, suurendades otseselt naatriumi- ja kloriidioonide eritumist peaaegu võrdsetes koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust ja aldosterooni sekretsiooni koos sellest tuleneva kaaliumi- ja bikarbonaadikao suurenemisega uriinis ning seerumi kaaliumisisalduse vähenemisega. Reniini-aldosterooni ühendust vahendab angiotensiin II ja seetõttu muudab manustamine koos angiotensiin II retseptori antagonistidega tiasiiddiureetikumidega seotud kaaliumikao vastupidiseks. Hüdroklorotiasiidi toime algab diurees ligikaudu 2 tunni pärast ja maksimaalne toime saabub ligikaudu 4 tunni jooksul pärast manustamist, toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Epidemioloogilistes uuringutes on näidatud, et pikaajaline monoteeraapia hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski.

Kliiniliste uuringute tulemused

12 nädalat kestnud topeltpimes randomiseeritud paralleelrühmaga uuringus osales 2492 patsienti (kellest 67% olid europiidid), keda raviti 40 mg/10 mg/25 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga. Patsientidel saavutati suurem süstoolse ja diastoolse vererõhu langus kui vastavate kaksikkombinatsioonide (olmesartaanmedoksomiil 40 mg + amlodipiin 10 mg, olmesartaanmedoksomiil 40 mg +

hüdroklorotiasiid 25 mg ja amlodipiin 10 mg + hüdroklorotiasiid 25 mg) kasutamisel.

40 mg/10 mg/25 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi täiendav vererõhku langetav toime võrreldes analoogsete kaksikkombinatsioonidega oli $-3,8$ kuni $-6,7$ mmHg diastoolse ja $-7,1$ kuni $-9,6$ mmHg süstoolse vererõhu kohta ravi esimese 2 nädala jooksul.

Vererõhu soovitusliku väärtuse ($< 140/90$ mmHg mittediabeetikutel ja $< 130/80$ mmHg diabeetikutel) saavutas 12 nädala pikkuse raviga 34,9...46,6% kaksikkombinatsioonravi kasutanud patsientidest ja 64,3% 40 mg/10 mg/25 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimit kasutanud patsientidest.

Teises topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmaga uuringus 2690 patsiendil (99,9% europiidid) saavutati pärast 10 ravinädalat olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) oluliselt suurem langus diastoolses ja süstoolses vererõhus, kui vastavalt kahte toimeainet sisaldava preparaadiga – 20 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiini, 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiini ning 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kombinatsiooniga.

Olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimil oli vastava kahte toimeainet sisaldava preparaadiga võrreldes täiendav vererõhu langus istuvas asendis vahemikus $-1,3$... $-1,9$ mmHg diastoolse ja $-2,7$... $-4,9$ mmHg süstoolse vererõhu puhul.

Patsientide proportsioon, kes saavutasid vererõhu languse eesmärkväärtused ($< 140/90$ mmHg mittediabeetikutel ja $< 130/80$ mmHg diabeetikutel) 10-nädalase ravi järel, oli kahte toimeainet sisaldava preparaadi puhul vahemikus 42,7...49,6% ning olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi puhul vahemikus 52,4...58,8%.

Randomiseeritud topeltpimedas täiendavas uuringus 808 patsiendil (99,9% europiidid), kellel 8-nädalase kaksikkombinatsiooniga (olmesartaanmedoksomiil 40 mg + amlodipiin 10 mg) ei saavutatud adekvaatset kontrolli, langes 40 mg/10 mg/12,5 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga teostatud raviga vererõhk $-1,8$ / $-1,0$ mmHg ning statistiliselt oluline vererõhu langus $-3,6$ / $-2,8$ mmHg toimus 40 mg/10 mg/25 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga teostatud raviga võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kaksikkombinatsiooniga.

Ravi 40 mg/10 mg/25 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kolmikkombinatsiooniga tõi kaasa statistiliselt oluliselt suurema protsentuaalse patsientide hulga, kes saavutasid vererõhu eesmärkväärtused võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kaksikkombinatsiooniga (41,3% vs. 24,2%); samas kui ravi 40 mg/10 mg/12,5 mg olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kolmikkombinatsiooniga tõi kaasa ka arvuliselt suurema osa patsiente, kes saavutasid vererõhu eesmärkväärtused võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kaksikkombinatsiooniga (29,5% vs. 24,2%) nendel patsientidel, kellel kaksikkombinatsiooniga ei saavutatud adekvaatset kontrolli.

Olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi antihüpertensiivne toime oli sarnane sõltumata vanusest ja soost, samuti nendel patsientidel, kellel esines diabeet või mitte.

Muu teave:

Kahes suures randomiseeritud, kontrolliga uuringus (ONTARGET (*ON*going *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 blokaatoriga.

ONTARGET uuring hõlmas südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna eelneva 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 südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ning suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid 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 AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski suurenemise tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mittemelanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mittemelanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei oma ühtegi kliinilise tähtsusega toimet ühegi komponendi farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel.

Olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi suukaudse manustamise järel saavutatakse tervetel täiskasvanutel maksimaalne olmesartaani, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi plasmakontsentratsioon vastavalt ligikaudu 1,5...3 tunni, 6...8 tunni ja 1,5...2 tunni pärast. Imendumise hulk ja kiirus on olmesartaanmedoksomiilil, amlodipiinil ja hüdroklorotiasiidil sama nii olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi manustamisel kui ka fikseeritud kaksikkombinatsiooni kasutamisel (olmesartaanmedoksomiil ja amlodipiin koos üksikkomponendi hüdroklorotiasiidiga või olmesartaanmedoksomiil ja hüdroklorotiasiid koos üksikkomponendi amlodipiiniga). Toit ei mõjuta olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi biosaadavust.

Olmesartaanmedoksomiil

Imendumine ja jaotumine

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktist imendumise kestel muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esteraaside toimel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – olmesartaaniks. Plasmas või ekskreetides ei ole tuvastatud intaktset olmesartaanmedoksomiili või

intaktset külgahela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus tabletvormist 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

Olmesartaani üldine plasmakliirens 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 lõplik eritumise poolväärtusaeg pärast mitmekordset suukaudset manustamist varieerus 10 ja 15 tunni vahel. Tasakaalukontsentratsioon saabus pärast esimeste annuste manustamist ja pärast 14-päevast pidevat manustamist ei täheldatud edasist akumulatsiooni. Renaalne kliirens oli 0,5...0,7 l/h ja annusest sõltumatu.

Ravimite koostoimed

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam

Tervetele uuritavatele 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 3750 mg kolesevelaamvesinikkloriidi samaaegne manustamine põhjustas olmesartaani C_{max} 28% ja AUC 39% vähenemist. Kui olmesartaanmedoksomiil manustati 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi täheldati väiksemat toimet C_{max} ja AUC vähenemisele, vastavalt 4% ja 15%.. Olmesartaani eritumise poolväärtusaeg vähenes 50...52%, sõltumata sellest, kas seda manustati samaaegselt või 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi (vt lõik 4.5).

Amlodipiin

Imendumine ja jaotumine

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 imendumist.

Biotransformatsioon ja eritumine

Lõplik eritumise poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 35...50 tundi ning on kooskõlas ühekordse

ööpäevase annustamisega.

Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine ja jaotumine

Pärast olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni suukaudset manustamist saabus hüdroklorotiasiidi maksimaalne kontsentratsioon keskmiselt 1,5...2 tunni pärast. Hüdroklorotiasiid seondub 68% plasmavalkudega ja selle näiv jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Biotransformatsioon ja eritumine

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ja eritub peaaegu täielikult muutumatul kujul uriiniga. Ligikaudu 60% suukaudsest annusest eritub muutumatul kujul 48 tunni jooksul. Renaalne kliirens on ligikaudu 250...300 ml/min. Hüdroklorotiasiidi terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimi uuringute tulemusi kõikide essentsiaalse hüpertensiooniga laste vanusegruppide kohta.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatel hüpertensiivsetel 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 (vt lõik 4.2).

See võib olla vähemalt osaliselt seotud keskmise neerufunktsiooni vähenemisega selles grupis. Sellest hoolimata soovitatakse eakatele patsientidele samu annuseid kui noorematele, aga annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurenda AUC ja poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga (vt lõik 4.4).

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens väheneb nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel võrreldes noorte tervete vabatahtlikega.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel suurenes olmesartaani AUC püsikontsentratsiooni tingimustes kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral vastavalt 62%, 82% ja 179%, võrreldes tervete kontrollgrupi isikutega (vt lõigud 4.2, 4.4). Olmesartaanmedoksomiili farmakokineetikat ei ole hemodialüüsi saavatel patsientidel uuritud.

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks. 10% lähteainest eritatakse muutumatul kujul uriiniga. Amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei korreleeru neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega. Neid patsiente võib ravida amlodipiini tavaannustega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg pikeneb neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

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).

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% (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt hüdroklorotiasiidi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Olmesartaanmedoksomiili/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Korduvannuse toksilisuse uuringud rottidega on näidanud, et olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi koosmanustamine ei võimendanud iga eraldi toimeaine ühtegi varem mainitud ega uut toksilist toimet ning ei leitud ühtegi sünergistlikku toksikoloogilist toimet.

Et üksikkomponentide ohutusprofiil on hästi teada, ei ole olmesartaan/amlodipiin/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravimiga mutageensuse, kartsinogeensuse ega reproduktiivse toksilisuse lisauuringuid läbi viidud.

Olmesartaanmedoksomiil

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid olmesartaanmedoksomiilil teistele AT_1 retseptori antagonistidele ja AKE inhibiitoritele sarnased toimed: tõusnud veres urea (BUN) ja kreatiniinisaldus (AT_1 retseptori blokeerimisest tulenevate neeru funktsionaalsete muutuste tõttu); südame massi vähenemine; 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 ilmnunud ka teiste AT_1 retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite prekliinilistes uuringutes ja neid saab vähendada samaaegse naatriumkloriidi manustamisega suu kaudu.

Sarnaselt teistele AT_1 retseptori antagonistidele suurendas olmesartaan rakukultuurides kromosoomis katkemiste teket *in vitro*, kuid mitte *in vivo*. Võrdlevate genotoksilisuse katsete üldised andmed näitavad, et on väga ebatõenäoline, et olmesartaan omaks kliinilistes tingimustes kasutades mingisuguseid genotoksilisi toimeid.

Olmesartaanmedoksomiil ei olnud kartsinogeenne rottidel ega transgeensetel hiirtel.

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 või laktatsiooni ajal ilmnes neeruvaagna dilatatsioon. Küülikutel fetotoksilisi toimeid ei ilmnunud.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktsiooniuringutes on näidatud inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest (mg/kg kohta) ligikaudu 50 korda suuremate annuste puhul poegimise edasilükkumist, pikaleveninud sünnitegevust ja järglaste elulemuse vähenemist.

Toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega läbiviidud uuringus, kus isasloomi raviti amlodipiinbesilaadiga 30 päeva jooksul annuses, mis on võrreldav inimesel kasutatava mg/kg kohta annusega, leiti et vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus ja vähenes ka sperma tihedus ning küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees ja mutagenees

Kartsinogeensuse tunnuseid ei ilmnenud rottidel ja hiirtel, keda raviti kahe aasta jooksul amlodipiini päevaannuse tasemele arvatud kontsentratsioonidega 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele soovitatud annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud maksimaalse annusega.

Mutageensusuuringud ei näidanud ravimist tulenevaid toimeid ei geeni ega kromosoomi tasemel.

*vastavalt 50 kg kaaluva patsiendi kohta.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidiga läbi viidud uuringud on andnud genotoksilisuse ja kartsinogeensete toimete osas vastakaid tulemusi. Siiski ei ole laialdane kogemus hüdroklorotiasiidi kasutamisel inimestel näidanud selle ravi kasutamise seost kasvaja haiguste sagenemisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Eelželatiniseeritud tärklis

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (mikrokristalliline tselluloos ja kolloidne veevaba ränidioksiid)

Laktoosmonohüdraat

Naatiumkroskarmelloos

Kopovidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polü (vinüülalkohol)

Makrogool 3350

Titaandioksiid (E171)

Talk

Punane raudoksiid (E172) – *ainult 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg*

Kollane raudoksiid (E172) – *ainult 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg*

Must raudoksiid (E172) – *ainult 40 mg/10 mg/25 mg*

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.
Blister (OPA/Alu/PVC//Alu), kalenderpakend: 14, 28, 56 ja 98 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
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg/5 mg/12,5 mg: 1007720
40 mg/5 mg/12,5 mg: 1007820
40 mg/5 mg/25 mg: 1007920
40 mg/10 mg/12,5 mg: 1008020
40 mg/10 mg/25 mg: 1008120

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2022