

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sanoral, 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sanoral, 40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sanoral, 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

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

INN. *Olmesartanum medoxomilum, amlodipinum*

Teadavaolevat toimet omavad abiained.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sanoral, 20 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett:  
valge ümmargune 6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „C73“.

Sanoral, 40 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett:  
kreemjat värvi ümmargune 8 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „C75“.

Sanoral, 40 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett:  
pruunikaspunane ümmargune 8 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „C77“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Kombineeritud ravim on näidustatud täiskasvanud patsientidel, kellel olmesartaanmedoksomiili või amlodipiini monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

#### *Täiskasvanud*

Sanorali soovitatav annus on 1 tablett ööpäevas.

Sanoral 20 mg/5 mg on näidustatud patsientidele, kellel 20 mg olmesartaanmedoksomiili või 5 mg amlodipiini monoterapia ei taga piisavat vererõhu kontrolli.

Sanoral 40 mg/5 mg on näidustatud patsientidele, kellel vererõhk ei ole Sanoral 20 mg/5 mg abil piisavalt kontrolli all.

Sanoral 40 mg/10 mg on näidustatud patsientidele, kellel vererõhk ei ole Sanoral 40 mg/5 mg abil piisavalt kontrolli all.

Enne fikseeritud kombinatsioonile üleminekut on soovitatav ravimi individuaalsete komponentide annuseid järk-järgult kohandada. Kliinilise näidustuse korral võib kaaluda ka kohest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile.

Kasutamise hõlbustamiseks võib olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini monoterapiana saavatele patsientidele määrata samade annustega Sanorali kombineeritud ravimit.

Sanorali võib võtta koos toiduga või ilma.

#### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Üldjuhul ei ole vaja eakate patsientide jaoks annust kohandada, aga annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kui ravimi annust tuleb suurendada olmesartaanmedoksomiili suurima soovitava ööpäevase annuseni 40 mg, siis tuleb hoolikalt jälgida patsiendi vererõhu väärtusi.

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Olmesartaanmedoksomiili suurim annus kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 20...60 ml/min) patsientidel on 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas, sest suuremate annuste kasutamise kogemus selles patsientide populatsioonis on piiratud. Sanorali kasutamine raske neerufunktsiooni kahjustuse (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) korral ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Sanorali manustamisel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on olmesartaanmedoksomiili soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas ja suurim annus 20 mg üks kord ööpäevas. Diureetikume ja/või muid hüpertensioonivastaseid ravimeid saavatel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vererõhu väärtusi ja neerufunktsiooni. Olmesartaanmedoksomiili manustamise kogemus raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele puudub.

Nagu kõigi kaltsiumi antagonistide puhul, pikeneb ka amlodipiini poolväärtusaeg maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Seetõttu puuduvad selles patsientide populatsioonis ka annustamissoovitused ja Sanorali kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. Amlodipiini farmakokineetikat ei ole uuritud raske maksakahjustuse korral. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada kõige väiksemast annusest ja annust aeglaselt tiitrida. Raske maksakahjustusega patsientidel on Sanorali kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

Sanorali ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel alla 18 eluaasta pole uuritud. Vastavad andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Tablett tuleb neelata alla piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäie veega). Tabletti ei tohi närida ja tablett tuleks võtta iga päev samal kellaajal.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

Raske maksapuudulikkus ja sapipais (vt lõik 5.2).

Sanorali samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Ravimis sisalduva amlodipiini tõttu on Sanoral vastunäidustatud veel järgmistel juhtudel:

- raske hüpotensioon.
- šokk (sh kardiogeenne šokk).
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt kõrgema astme aordi stenoos).
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Hüповoleemia 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 tuleb enne Sanorali manustamist korrigeerida ja ravi alguses patsienti hoolikalt jälgida.

#### *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 (nagu angiotensiin II retseptori antagonistid) seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või, harvadel juhtudel, ägeda neerupuudulikkuse tekkega.

#### *Renovaskulaarne hüpertensioon*

Kui kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühte töötavat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsiente ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjustavate ravimitega, esineb risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

### *Neerufunktsiooni kahjustus ja neerutrantsplaatatsioon*

Kui Sanorali kasutatakse neerufunktsiooni kahjustusega patsientide raviks, siis on soovitatav regulaarselt jälgida seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust. Sanorali manustamine raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) ei ole soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Puudub kogemus Sanorali kasutamise kohta hiljutise neerutrantsplaatatsiooniga patsientidel või terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega (st kreatiniini kliirens < 12 ml/min) patsientidel.

### *Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse 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 järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini ekspositsioon suurenenud (vt lõik 5.2). Sanorali manustamisel kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravis ei tohi olmesartaanmedoksomiili annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.2). Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada annustamisvahemiku väiksemast otsast ning ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Sanorali kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustuse korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### *Hüperkaleemia*

Nagu teiste angiotensiin II antagonistide ja AKE inhibiitorite korral, võib ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerufunktsiooni kahjustuse ja/või südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.5). Ohustatud patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Samaaegsel kasutamisel koos kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (näiteks hepariin jt) tuleb olla ettevaatlik ning hoolikalt jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

### *Liitium*

Nagu teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide puhul, ei soovitata ka Sanorali ja liitiumi koos manustada (vt lõik 4.5).

### *Aordi- või mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia*

Amlodipiini sisalduse tõttu tuleb, nii nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, manustada Sanorali erilise ettevaatusega patsientidele, kellel on aordi- või mitraalklapi stenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

### *Primaarne aldosteronism*

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt hüpertensioonivastastele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi pärssivalt. Seetõttu ei soovitata sellistel patsientidel Sanorali kasutada.

### *Südamepuudulikkus*

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi inhibeerimise tõttu võivad tundlikel patsientidel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi 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 platseebokontrollitud 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.

#### *Tsöliaakia-sarnane enteropaatia*

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

#### *Etnilised erinevused*

Nagu teiste angiotensiin II antagonistide puhul, on ka Sanorali vererõhku langetav toime mõnevõrra nõrgem mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel, mis on võib-olla tingitud vähese reniinisalduse suuremast levimusest mustanahaliste patsientide populatsioonis.

#### *Eakad*

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõik 5.2)

#### *Rasedus*

Ravi angiotensiin II antagonistidega ei tohi raseduse ajal alustada. Välja arvatud juhtudel, mil angiotensiin II antagonistide kasutamist peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival naisel alustada ravi tõestatud rasedusaegse ohutusega alternatiivse hüpertensioonivastase ravimiga. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi angiotensiin II antagonistiga kohe katkestada ja vajaduse korral alustada ravi mõne muu preparaadiga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### *Muu*

Nagu iga antihüpertensiivse toimega ravimi korral, võib ülemäärane vererõhu langus südame isheemiatõve või isheemilise tserebrovaskulaarse haigusega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinsulti.

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Võimalikud koostoimed, mis on seotud Sanorali kombineeritud ravimiga

#### *Samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada alljärgnevaga*

#### *Teised antihüpertensiivse toimega ravimid*

Sanorali vererõhku langetav toime võib tugevneda samaaegsel kasutamisel koos teiste antihüpertensiivse toimega ravimitega (näiteks alfablokaatorid, diureetikumid).

### Võimalikud koostoimed, mis on seotud Sanorali toimeaine 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 monoteraapiaga (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 teiste seerumis kaaliumihulka suurendavate ravimitega (nt hepariin, AKE inhibiitorid) võib suurendada kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4). Kui koos Sanoraliga kirjutatakse välja seerumi kaaliumisisaldust mõjutavaid ravimeid, on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

#### *Liitium*

On teatatud mööduvast liitiumisisalduse suurenemisest seerumis ja toksilisusest, kui liitiumi manustati koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja harva ka angiotensiin II antagonistidega. Seetõttu ei soovitata Sanorali ja liitiumi korraga kasutada (vt lõik 4.4). Kui Sanorali ja liitiumi samaaegne kasutamine on vajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

### Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

#### *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (annuses > 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d*

Angiotensiin II antagonistide samaaegsel manustamisel koos MSPVA-dega võib väheneda angiotensiin II antagonistide hüpertensioonivastane toime. Lisaks sellele võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski ja viia seerumi kaaliumisisalduse suurenemisele. Seetõttu on sellise kombinatsioonravi alguses soovitatav jälgida neerufunktsiooni ja tagada patsiendi adekvaatne hüdratsioon.

#### *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. Tuleks kaaluda olmesartaanmedoksomiili manustamist vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi (vt lõik 5.2).

### Täiendav teave

Pärast ravi antatsiididega (alumiiniummagneesiumhüdroksiid) täheldati olmesartaani biosaadavuse vähest langust.

Olmesartaanmedoksomiilil ei olnud olulist toimet varfariini farmakokineetikale ega farmakodünaamikale, samuti digoksiini farmakokineetikale. Olmesartaanmedoksomiili 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 ja 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 Sanorali toimeaine amlodipiiniga

### Teiste ravimite toimed amlodipiinile

#### *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli-tüüpi seenevastased ravimid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib suurendada oluliselt amlodipiini plasmakontsentratsiooni. Kliiniliselt võib PK muutus enam väljenduda eakatel. Suureneb hüpotensiooni oht. Soovitatav 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 kasutamine koos greipfruudiga või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna amlodipiini biosaadavus võib mõnedel patsientidel suurened, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

#### *Dantroleen (infusioon)*

Loomkatsed on näidanud verapamiili ja intravenoosse dantroleeni kasutamise järgselt letaalset vatsakeste fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit seoses hüperkaleemiaga. Hüperkaleemia ohu tõttu on soovitatav patsientidel, kellel on soodumus maliigsele hüpertermiale ja maliigse hüpertermia ravis, vältida kaltsiumikanali blokaatorite, nagu amlodipiin, kooskasutamist.

### 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 toimet.

#### *Simvastatiin*

Amlodipiini 10 mg korduvate annuste koosmanustamine simvastatiiniga annuses 80 mg suurendas simvastatiini ekspositsiooni 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

#### *Takroliimus*

Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb veres takroliimuse sisalduse suurenemise risk. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiinipatsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

#### *Tsüklosporiin*

Prospektiivses uuringus neerusiirdamispatsientidel täheldati tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni suurenemist keskmiselt 40%, kui samaaegselt tarvitati amlodipiini. Sanoral'i ja tsüklosporiini koosmanustamine võib suurendada tsüklosporiiniga kokkupuudet. Samaaegsel kasutamisel jälgida tsüklosporiinisaldust ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus (vt lõik 4.3)

Andmed Sanorali kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Reproduktiivtoksilisuse uuringuid katseloomadel ei ole Sanoraliga tehtud.

### *Olmesartaanmedoksomiil (Sanorali toimeaine)*

Angiotensiin II antagonistide kasutamine raseduse esimeses trimestris ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Angiotensiin II antagonistide kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed AKE inhibiitorite võimaliku teratogeense toime kohta kasutamisel raseduse esimeses trimestris on vastukäivad, siiski ei saa mõningast riski suurenemist välistada. Et kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II antagonistide kohta puuduvad, ei saa seda riski välistada ka selle klassi ravimite puhul. Välja arvatud juhtudel, mil angiotensiini II antagonistide kasutamist peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival naisel alustada ravi tõestatud rasedusaegse ohutusega alternatiivse hüpertensioonivastase ravimiga. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi angiotensiin II antagonistiga kohe katkestada ja vajaduse korral alustada ravi mõne muu preparaadiga.

Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on angiotensiin II antagonistidel tõestatud fetotoksiline toime (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalne toksilisus (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui naine on alates raseduse teisest trimestrist saanud angiotensiin II antagonistist, on soovitatav kontrollida ultraheliuuringu abil neerufunktsiooni ja kolju luustumist. Vastsündinuid, kelle emad on kasutanud angiotensiin II antagonistist, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *Amlodipiin (Sanorali toimeaine)*

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

Seetõttu ei ole Sanorali soovitatav raseduse esimesel trimestril kasutada. Sanoral on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Olmesartaan eritub lakteerivate rottide piima. 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. Sanorali kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav ja tuleks eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini uuritud, eriti kui ema imetab vastsündinud või enneaegselt sündinud last.

### Fertiilsus

Mõnedel patsientidel, keda on ravitud kaltsiumikanali blokaatoritega, on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosoidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimalikust toimest viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Sanoral võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnikord võib hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel esineda pearinglust, peavalu, iiveldust või väsimust, mis võivad halvendada reageerimisvõimet. Soovitatav on olla ettevaatlik, eriti ravi alguses.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Sanoral

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal Sanoraliga on perifeersed tursed (11,3%), peavalu (5,3%) ja pearinglus (4,5%).



Sanorali kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgetes ohutusuuringutes ja spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on summeeritud alltoodud tabelis, samuti ravimis sisalduvate üksikkomponentide olmesartaanmedoksomii ja amlodipiini kõrvaltoimed, mis baseeruvad nende teadaoleval ohutusprofiilil.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmisi kriteeriume.

Väge 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Olmesartaan/ amlodipiin	Olmesartaan	Amlodipiin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukotsütopeenia			Väga harv
	Trombotsütopeenia		Aeg-ajalt	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergiline reaktsioon / ülitundlikkus	Harv		Väga harv
	Anafülaktiline reaktsioon		Aeg-ajalt	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia			Väga harv
	Hüperkaleemia	Aeg-ajalt	Harv	
	Hüpertriglütserideemia		Sage	
	Hüperurikeemia		Sage	
Psühhiaatrilised häired	Segasus			Harv
	Depressioon			Aeg-ajalt
	Unetus			Aeg-ajalt
	Ärrituvus			Aeg-ajalt
	Libiido vähenemine	Aeg-ajalt		
	Meeleolu muutused (sh ärevus)			Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage	Sage	Sage
	Düsgeusia			Aeg-ajalt
	Peavalu	Sage	Sage	Sage (eriti ravi alguses)
	Hüpertoonია			Väga harv
	Hüpesteesia	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
	Letargia	Aeg-ajalt		
	Paresteesia	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
	Perifeerne neuropaatia			Väga-harv
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt		
	Unehäired			Aeg-ajalt
	Unisus			Sage
	Minestus	Harv		Aeg-ajalt
	Treemor			Aeg-ajalt
	Ekstrapüramidaalhäired			Teadmata
Silma kahjustused	Nägemise häired (sh kahekordne nägemine)			Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus			Aeg-ajalt
	Peapööritus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	

Südame häired	Stenokardia		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt (sh stenokardia süvenemine)
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja atriaalne fibrillatsioon)			Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt			Väga harv
	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt		Sage
	Tahhükardia	Aeg-ajalt		
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Harv	Aeg-ajalt
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt		
	Nahaõhetus	Harv		Sage
	Vaskuliit			Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit		Sage	
	Köha	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Aeg-ajalt		Sage
	Faringiit		Sage	
	Riniit		Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhuvalu		Sage	Sage
	Muutunud sooletegevus (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)			Sage
	Kõhukinnisus	Aeg-ajalt		
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Sage	
	Suukuivus	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
	Düspepsia	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Gastriit			Väga harv
	Gastroenteriit		Sage	
	Igemete hüperplaasia			Väga harv
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Pankreatiit			Väga harv
	Ülakõhuvalu	Aeg-ajalt		
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Tsöliaakia-sarnane enteropaatia (vt lõik 4.4)		Väga harv	
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse tõus		Sage	Väga harv (enamasti koos kolestaasiga)
	Hepatiit			Väga harv
	Kollatõbi			Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia			Aeg-ajalt
	Angioneurootiline turse		Harv	Väga harv
	Allergiline dermatiit		Aeg-ajalt	
	Multiformne erüteem			Väga harv
	Eksanteem		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Eksfoliatiivne dermatiit			Väga harv
	Hüperhidroos			Aeg-ajalt
	Valgustundlikkus			Väga harv
	Pruuritus		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Purpura			Aeg-ajalt	

	Quincke ödeem			Väga harv
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Naha värvikaotus			Aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom			Väga harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs			Teadmata
	Urtikaaria	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Pahkluu paistetused			Sage
	Artralgia			Aeg-ajalt
	Artriit		Sage	
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Harv	Sage
	Müalgia		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Valu jäsemetes	Aeg-ajalt		
	Skeletaalne valu		Sage	
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus		Harv	
	Hematuuria		Sage	
	Suurenenud urineerimissagedus			Aeg-ajalt
	Urineerimishäire			Aeg-ajalt
	Noktuuria			Aeg-ajalt
	Pollakisuuria	Aeg-ajalt		
	Neerupuudulikus		Harv	
	Kuseteede infektsioon		Sage	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektiilne düsfunktsioon/impotentsus	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
	Günekomaastia			Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
	Rindkerevalu		Sage	Aeg-ajalt
	Näoturse	Harv	Aeg-ajalt	
	Väsimus	Sage	Sage	Sage
	Gripitaolised sümptomid		Sage	
	Letargia		Harv	
	Ebamugavus		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Turse	Sage		Väga sage
	Valu		Sage	Aeg-ajalt
	Perifeerne turse	Sage	Sage	
	Hüpostaatiline turse	Sage		
Uuringud	Vere kreatiniinisalduse tõus	Aeg-ajalt	Harv	
	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus		Sage	
	Vere kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt		
	Vere ureaasisalduse tõus		Sage	
	Vere kusi happesisalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt		
	Kehakaalu langus			Aeg-ajalt
	Kehakaalu tõus			Aeg-ajalt

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### *Sümptomid*

Andmed Sanorali üleannustamise kohta puuduvad. Olmesartaanmedoksomiili üleannustamise kõige tõenäolisemateks sümptomiteks on hüpotensioon ja tahhükardia, parasümpaatilise närvisüsteemi stimuleerimisel võib esineda ka bradükardiat. Amlodipiini üleannustamine kutsub esile ülemäärase perifeerse vasodilatatsiooni ja väljendunud hüpotoonia koos reflektorse tahhükardiaga. On kirjeldatud väljendunud ja kestvat süsteemset hüpotensiooni koos šoki ja letaalse lõppega.

### *Ravi*

Kui üleannustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda maoloputust. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus on näidatud, et aktiivsõe manustamine kas kohe või kuni 2 tunni vältel pärast amlodipiini manustamist vähendab olulisel määral amlodipiini imendumist.

Kliiniliselt oluline hüpotensioon Sanorali üleannustamise tõttu vajab aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi, sealhulgas südame ja kopsufunktsiooni monitoorimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva veremahu ja uriinierituse jälgimist. Veresoonte toonuse taastamiseks ja vererõhu tõstmiseks võib manustada vasokonstriktorit, kui selle kasutamiseks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumikanalite blokaadi neutraliseerimiseks võib intravenoosselt manustada kaltsiumglükonaati.

Et amlodipiin on peamiselt seotud plasmavalkudega, ei ole dialüüsist selle eemaldamisel eeldatavasti abi. Ei ole teada, kas olmesartaan on dialüüsitav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB02.

#### Toimemehhanism

Sanoral on angiotensiin II retseptori antagonisti olmesartaanmedoksomiili ja kaltsiumikanali blokaatorit amlodipiinbesilaati sisaldav kombinatsioonravim. Nende toimeainete kombinatsioonil on aditiivne hüpertensioonivastane toime, mis langetab vererõhku suuremal määral kui kumbki toimeaine üksi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Sanoral*

1940 patsiendil (71% kaukaasia rassist ja 29% mittekaukaasia rassist patsiendid) läbiviidud 8-nädalases topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga faktoriaalse ülesehitusega uuringus täheldati Sanorali ükskõik milliste annuste kombinatsiooni kasutamisel oluliselt suuremat diastoolse ja süstoolse vererõhu langust kui ravimi kummagi toimeaine monoterapia korral. Süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine

muutus oli annusest sõltuv: -24/-14 mm Hg (Sanoral 20 mg/5 mg), -25/-16 mm Hg (Sanoral 40 mg/5 mg) ja -30/-19 mm Hg (Sanoral 40 mg/10 mg).

Sanoral 40 mg /5 mg langetas istuvas asendis mõõdetud süstoolset/diastoolset vererõhku 2,5/1,7 mm Hg võrra rohkem kui Sanoral 20 mg/5 mg. Samamoodi alandas ka Sanoral 40 mg/10 mg istuvas asendis mõõdetud süstoolset/diastoolset vererõhku 4,7/3,5 mm Hg võrra rohkem kui Sanoral 40 mg/5 mg.

Patsientide osakaal, kellel saavutati vererõhu eesmärkväärtus (< 140/90 mm Hg mittediabeetikutel ja < 130/80 mm Hg diabeetikutel), olid Sanoral 20 mg/5 mg, Sanoral 40 mg/5mg ja Sanoral 40 mg/10 mg rühmades vastavalt 42,5%, 51% ja 49,1%.

Enamusel juhtudest saavutati Sanorali kasutamisel hüpertensioonivastane toime esimese kahe ravinädala jooksul.

Teises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus hinnati amlodipiini lisamise tõhusust kaukaasia rassist patsientide raviskeemi, kelle vererõhk ei olnud 8-nädalase 20 mg olmesartaanmedoksomiili monoterapiaga adekvaatselt kontrolli all.

Patsientidel, kes jätkasid ainult 20 mg olmesartaanmedoksomiili võtmist, alanes süstoolne/diastoolne vererõhk pärast järgmist 8 ravinädalat -10,6/-7,8 mm Hg. 5 mg amlodipiini lisamisel 20 mg olmesartaanmedoksomiilile langes süstoolne/diastoolne vererõhk pärast järgmist 8 ravinädalat -16,2/-10,6 mm Hg (p = 0,0006).

Patsientide osakaal, kellel saavutati vererõhu eesmärkväärtus (< 140/90 mm Hg mittediabeetikutel ja < 130/80 mm Hg diabeetikutel) oli 44,5% 20 mg /5 mg kombinatsiooni rühmas võrreldes 28,5% 20 mg olmesartaanmedoksomiili rühmas.

Järgnevas uuringus hinnati erinevate olmesartaanmedoksomiili annuste lisamise tõhusust kaukaasia rassist patsientide raviskeemi, kelle vererõhk ei olnud 8-nädalase 5 mg amlodipiini monoterapiaga adekvaatselt kontrolli all. Patsientidel, kes jätkasid ainult 5 mg amlodipiini võtmist, langes süstoolne/diastoolne vererõhk pärast järgmist 8 ravinädalat -9,9/-5,7 mm Hg. 20 mg olmesartaanmedoksomiili lisamisel 5 mg amlodipiinile alanes süstoolne/diastoolne vererõhk pärast järgmist 8 ravinädalat -15,3/-9,3 mm Hg ja 40 mg olmesartaanmedoksomiili lisamisel 5 mg amlodipiinile vähenes süstoolne/diastoolne vererõhk -16,7/-9,5 mm Hg (p < 0,0001).

Patsientide osakaal, kellel saavutati vererõhu eesmärkväärtus (< 140/90 mm Hg mittediabeetikutel ja < 130/80 mm Hg diabeetikutel), oli 29,9% patsientide rühmas, kes jätkasid 5 mg amlodipiini monoterapiat, 53,5% Sanoral 20 mg/5 mg rühmas ja 50,5% Sanoral 40 mg/5 mg rühmas.

Puuduvad randomiseeritud uuringute andmed kontrollimata hüpertensiooniga patsientide kohta, milles oleks võrreldud Sanorali keskmist annust amlodipiini või olmesartaani maksimaalse annuseni suurendatud monoterapiaga.

Kolm uuringut kinnitasid, et üks kord ööpäevas manustatud Sanorali vererõhku langetav toime püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli vältel, kusjuures minimaalse ja maksimaalse vererõhku langetava toime suhe (*trough-to-peak ratio*) oli süstoolse ja diastoolse vererõhu korral vastavalt 71% ja 82%. Lisaks sellele kinnitas ravimi 24-tunnist tõhusust ambulatoorne vererõhu monitoorimine.

Sanorali antihüpertensiivne toime ei sõltunud vanusest ega soost ning oli sarnane nii diabeetikute kui ka mittediabeetikute puhul.

Kahes avatud randomiseerimata jätku-uuringus täheldati 49...67% patsientidest, kes said ravi Sanoral 40 mg /5 mg kombinatsioonpreparaadiga, antihüpertensiivse toime püsimumist ühe aasta vältel.

#### Olmesartaanmedoksomiil (Sanorali toimeaine)

Sanorali olmesartaanmedoksomiilkomponent on selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT<sub>1</sub>) antagonist. Organismis muudetakse olmesartaanmedoksomiil kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks olmesartaaniks. Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi tähtsaim vasoaktiivne hormoon ja see mängib olulist osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II toimed

hõlmavad vasokonstriksiooni, aldosterooni sünteesi ja vabanemise stimulatsiooni, südame stimulatsiooni ja naatriumi tagasiimendumist neerutoruketes. Olmesartaan pärsib angiotensiin II vasokonstriktorset ja aldosterooni sekretsiooni stimuleerivat toimet, takistades selle seondumist AT<sub>1</sub>-retseptoriga kudedes, sealhulgas silelihaskoes ja neerupealistes. Olmesartaani toime ei sõltu angiotensiin II sünteesiallikast või -teest. Angiotensiin II (AT<sub>1</sub>) retseptorite selektiivne antagoniseerimine olmesartaani poolt põhjustab reniinisalduse ning angiotensiin I ja II kontsentratsiooni suurenemist plasmas ning vähendab mõningal määral aldosterooni kontsentratsiooni plasmas.

Hüpertensiooni korral põhjustab olmesartaanmedoksomiil annusest sõltuva pikaajalise arteriaalse vererõhu languse. Ei ole andmeid esimese annuse manustamise järgselt tekkinud hüpotensiooni, pikaajalisest ravist tingitud tahhüfülaksia või pärast ravi äkilist katkestamist tagasilöögi efektina tekkinud vererõhu tõusu kohta.

Olmesartaanmedoksomiil manustatuna üks kord ööpäevas tagab vererõhu tõhusa ja püsiva alanemise kogu 24-tunniseks annustamisintervalliks. Manustamine üks kord ööpäevas kindlustab samasuguse vererõhu languse kui samasuguse ööpäevase annuse manustamine kaks korda ööpäevas.

Pideva raviga saavutatakse suurim vererõhu langus 8 nädalaga pärast ravi algust, kuigi oluline vererõhku langetav toime avaldub juba pärast kahe nädalast ravi.

Olmesartaanmedoksomiili toime suremusele ja haigestumusele ei ole siiani teada.

ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) uuringus, mis viidi läbi II 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.

Teiseste tulemusnäitajatena 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 (*Olmesarantan 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 II 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 liittulemusnäitajat (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-l olmesartaaniga ravitud patsiendil (14,2%) ja 53-l 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%)).

#### Amlodipiin (Sanorali toimeaine)

Sanorali amlodipiinkomponent on kaltsiumikanali blokaator, mis inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja silelihasrakkudesse läbi voltaažisõltuvate L-tüüpi kaltsiumikanalite. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui ka mitte-dihüdropüridiini 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.

Hüpertensiooni korral põhjustab amlodipiin annusest sõltuva pikaajalise arteriaalse vererõhu languse. Ei ole andmeid pärast esimese annuse manustamist tekkinud hüpoteensiooni, pikaajalisest ravist tingitud tahhüülaksia 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 nii lamavas, istuvas kui ka seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Amlodipiini pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust. Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensioonivastastel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

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

Platseebokontrollitud 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.

Amlodipiini pikaajalises platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE-2) NYHA III ja NYHA IV klassi südamepuudulikkuse patsientidel ilma kliiniliste sümptomiteta või objektiivse leiuta, mis viidanuks võimalikule isheemilisele haigusele, stabiilses annuses AKE inhibiitorite, digitaalsete preparaatide ja diureetikumide korral ei näidanud amlodipiin toimet üldisele ega kardiovaskulaarsele suremusele, Samas patsientide grupis seostati amlodipiini kopsuturse suurenenud juhtude arvuga ehkki südamepuudulikkuse seisundi halvenemine ei erinenud oluliselt platseeboga ravituist.

#### *Südameinfarkti vältiva ravi uuring (ALLHAT)*

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 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 dokumenteeritult muu aterosklerootiline südame-veresoonehaigus (CVD) (kokku 51,5% patsientidest), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-kolesterool < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia 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 amlodipiinravi korral esmase tulemusnäitaja osas statistiliselt olulist erinevust: suhteline risk (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (CI) (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiseste 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 kõigil põhjustel suremuse osas (RR 0,96, 95% CI (0,89...1,02),  $p = 0,20$ ).

### Muu teave

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 südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna 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 ja 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 kasutada samaaegselt 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, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Sanoral

Pärast Sanorali suukaudset manustamist saabuvad olmesartaani ja amlodipiini maksimaalsed plasmasisaldused vastavalt 1,5...2 tunni ja 6...8 tunni pärast. Kahe toimeaine imendumise kiirus ja määr Sanorali manustamisel on sarnane kahe toimeaine eraldi tablettidena manustamisel täheldatud imendumise kiirusele ja määrale. Toit ei mõjuta Sanorali tablettides olevate olmesartaani ja amlodipiini biosaadavust.

### Olmesartaanmedoksomiil (Sanorali toimeaine)

#### *Imendumine ja jaotumine*

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktist imendumise ajal muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esinevate esteraaside toimel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks olmesartaaniks. Plasmas ega ekskreetides ei ole tuvastatud muutumatul kujul olmesartaanmedoksomiili või külghela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus manustamisel tablettidena oli 25,6%.

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



Toidul on olmesartaani biosaadavusele minimaalne toime ja seetõttu võib olmesartaanmedoksomiili manustada koos toiduga või ilma.

Kliiniliselt olulisi soolisi erinevusi olmesartaani farmakokineetikas ei ole täheldatud.

Olmestaan seondub hästi plasmavalkudega (99,7%), kuid võimalus seondumiskohalt väljatõrjumise tõttu tekkivateks kliiniliselt olulisteks koostoimeteks teiste samal ajal manustatavate valkudega ulatuslikult seonduvate toimeainetega on väike (nagu kinnitas kliiniliselt oluliste koostoimete puudumine olmesartaanmedoksomiili ja varfariini vahel). Olmesartaani seondumine vererakkudega on ebaoluline. Keskmise jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on väike (16...29 l).

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Olmestaani totaalne plasmakliirens oli tavaliselt 1,3 l/h (CV, 19%) ja see oli suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Pärast <sup>14</sup>C-märgistatud olmesartaanmedoksomiili ühekordset suukaudset manustamist eritus 10...16% manustatud radioaktiivsusest uriiniga (suuremalt jaolt 24 tunni jooksul pärast manustamist) ja ülejäänud osa tuvastatud radioaktiivsusest eritus väljaheitega. Lähtudes süsteemisest biosaadavusest 25,6% võib arvutada, et imendunud olmesartaan elimineeritakse nii neerude kaudu (ligikaudu 40%) kui ka hepatobiliaarse ekskretsiooni teel (ligikaudu 60%). Kogu määratud radioaktiivsus tuvastati olmesartaanina. Ühtegi teist olulist metaboliiti ei leitud. Olmesartaani enterohepaatiline tsirkulatsioon on minimaalne. Et suurem osa olmesartaanist eritub sapiga, on selle manustamine sapiteede obstruktsiooniga patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Olmesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerus vahemikus 10...15 tundi pärast mitmekordset suukaudset manustamist. Tasakaalukontsentratsioon saabus pärast esimeste annuste manustamist ja pärast 14-päevast pidevat manustamist ei täheldatud edasist kumuleerumist. Renaalne kliirens oli ligikaudu 0,5...0,7 l/h ega sõltunud annusest.

#### *Ravimi koostoime*

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam:

Samaaegne 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 3750 mg kolesevelaamvesinikkloriidi manustamine tervetel vabatahtlikel põhjustas olmesartaani C<sub>max</sub> 28% ja AUC 39% vähenemist. Väiksemat mõju C<sub>max</sub> ja AUC vähenemisele, vastavalt 4% ja 15%, täheldati, kui olmesartaanmedoksomiil manustati 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi. Olmesartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg vähenes 50...52%, olenemata sellest, kas seda manustatakse samaaegselt või 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi (vt lõik 4.5).

#### Amlodipiin (Sanorali toimeaine)

##### *Imendumine ja jaotumine*

Pärast terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tunni jooksul pärast ravimi võtmist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist seondub plasmavalkudega. Amlodipiini imendumist ei mõjuta ravimi võtmine koos toiduga.

##### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja see on vastavuses 1 kord ööpäevas annustamisega. Amlodipiin metaboliseeritakse suures osas maksas inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

#### Olmestaanmedoksomiil ja amlodipiin (Sanorali toimeained)

##### *Patsientide eripopulatsioonid*

##### *Lapsed (alla 18-aastased)*

Farmakokineetilised andmed laste kohta puuduvad.

#### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Eakatel hüpertensiivsetel patsientidel (65...75 aastased) suurenes olmesartaani kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) tasakaaluolekus ligikaudu 35% ja väga eakatel inimestel ( $\geq 75$  aastased) ligikaudu 44% võrreldes noorema vanuserühmaga (vt lõik 4.2). See võib olla vähemalt osaliselt seotud neerufunktsiooni ealise keskmise langusega antud earühmas. Sellest hoolimata soovitatakse eakatele inimestele samu annuseid kui noorematele, aga annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Aeg, mis kulub amlodipiini suurima plasmakontsentratsiooni saavutamiseks, on sarnane nii eakatel kui noorematel kasutajatel. Eakatel patsientidel võib amlodipiini kliirens väheneda, millest on tingitud AUC suurenemine ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine. AUC suurenemine ja poolväärtusaja pikenemine südame paispuudulikkusega patsientidel olid selle eagrupi uuringus ootusprärased (vt lõik 4.4).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes olmesartaani AUC tasakaaluolekus kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse korral vastavalt 62%, 82% ja 179% võrreldes kontrollrühma kuulunud tervete vabatahtlikega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amlodipiin metaboliseeritakse suures osas 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.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Pärast ühekordset suukaudset manustamist olid olmesartaani AUC väärtused kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 6% ja 65% suuremad võrreldes tervete kontrollrühma kuulunud vabatahtlikega. Olmesartaani seondumata fraktsioon 2 tundi pärast annuse manustamist oli tervetel vabatahtlikel ning kerge ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vastavalt 0,26%, 0,34% ja 0,41%. Pärast korduvat manustamist mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele oli olmesartaani keskmine AUC ligikaudu 65% võrra suurem kui kontrollrühma kuulunud tervetel vabatahtlikel. Tervetel ja maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel olid olmesartaani keskmised  $C_{max}$ -i väärtused sarnased. Maksafunktsiooni raske kahjustusega patsientidel ei ole olmesartaanmedoksomiili farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on kliinilised andmed väga piiratud. Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud ja poolväärtusae pikenenud, mistõttu AUC on ligikaudu 40...60% võrra suurem (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Arvestades Sanorali toimeainete erinevat mittekliinilist toksilisuse profiili, ei ole kombinatsioonravimi korral oodata toksilisuse suurenemist, sest mõlemal toimeainel on erinev sihtorgan (olmesartaanmedoksomiilil neerud ja amlodipiinil süda).

Kolmekuulise kestusega olmesartaanmedoksomiili/amlodipiini kombinatsiooni korduva suukaudse manustamise toksilisuse uuringus rottidel täheldati järgmisi muutusi: punaste vereliblede arvuga seotud parameetrite vähenemine ja neerude muutused, mis võivad olla põhjustatud Sanorali olmesartaanmedoksomiilikomponendist. Lisaks sellele täheldati muutusi sooletraktis (valendiku laienemine ning difuusne niudesoole ja käärsoole limaskesta paksenemine), neerupealsetes (glomerulaarsete kortikaalsete rakkude hüpertroofia ja fastsikulaarsete kortikaalsete rakkude vakuoliseerumine) ja piimanäärme juhade hüpertroofiat, mida võis põhjustada Sanorali amlodipiinkomponent. Need muutused ei olnud enam väljendunud, kui juba individuaalsete toimeainete

kasutamisel täheldatud muutused, samuti ei ilmnenud mitte ühtegi uut senikirjeldamata toksilisust ega täheldatud sünergilist toksilist toimet.

#### Olmesartaanmedoksomiil (Sanorali toimeaine)

Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid olmesartaanmedoksomiilil teistele AT<sub>1</sub> retseptori antagonistidele ja AKE inhibiitoritele sarnased toimed: vere suurenenud urea- (BUN) ja kreatiniinisaldus; südamete kaalu langus; punavere näitajate langus (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit); histoloogilised viited neerukahjustusele (regeneratiivsed lesioonid neeru epiteelis, basaalmembraani paksenemine, neerutuubulite dilatatsioon). Need olmesartaanmedoksomiili farmakoloogilisest toimest tingitud ebasoovitavad nähud on ilmnenud ka teiste AT<sub>1</sub> retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite prekliinilistes uuringutes ja neid saab vähendada naatriumkloriidi samaaegse manustamisega suu kaudu. Mõlemal liigil ilmnis plasma reniini suurenenud aktiivsus ja neeru jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofia/hüperplaasia. Nendel muutustel, mis on tüüpilised AKE inhibiitorite klassile ja teistele AT<sub>1</sub> retseptori antagonistidele, ei näi olevat mingit kliinilist tähtsust.

Nagu teised AT<sub>1</sub> retseptori antagonistid, suurendas olmesartaan *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 uuringute üldised andmed näitavad, et on väga ebatõenäoline olmesartaani genotoksiliste toimete olemasolu, kui seda kasutatakse kliinilistes tingimustes.

Kaheaastases kantserogeensusuuringus rottidel ja kuuekuulises kantserogeensusuuringus transgeensetel hiirtel ei täheldatud olmesartaanmedoksomiilil kantserogeenset toimet.

Rottide reproduktiivsusuuringus ei mõjutanud olmesartaanmedoksomiil viljakust ja puudusid tõendid teratogeense toime kohta. Nagu teiste angiotensiin II antagonistide puhul, oli ekspositsiooni järel olmesartaanmedoksomiilile järglaste elulemus vähenenud ning pärast emasloomade ekspositsiooni tiinuse hilises järgus või laktatsiooni ajal ilmnis neeruvaagna dilatatsioon. Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ravimitele on näidatud, et olmesartaanmedoksomiil on tiinetele küülikutele kahjulikum kui tiinetele rottidele, samas ei olnud viiteid lootetoksilisusele.

#### Amlodipiin (Sanorali toimeaine)

##### *Reproduktiivtoksilisus*

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktsiooniuuringutes on näidatud ligikaudu 50 korda suuremates annustes kui soovitatav maksimaalne annus inimesel mg/kg kohta, et esines 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/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega läbiviidud uuringus, kus isasloomi raviti amlodipiinbesilaadiga 30 päeva jooksul annuses, mis on mg/kg kohta võrreldav inimesel kasutatava annusega, leiti et vähenes plasma follikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus ja ka vähenes sperma tihedus ning küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

##### *Kartsinogeneesis ja mutageneesis*

Amlodipiiniga ravitud rottidel ja hiirtel kahe aasta jooksul, kontsentratsioonides mis arvutatuna päevaannuse tasemele olid 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, ei ilmnenud kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> 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.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

eelželatiniseeritud maisitärklis,  
mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (mikrokristalliline tselluloos koos kolloidse ränidioksiidiga),  
naatriumkroskarmelloos,  
magneesiumstearaat.

#### Tableti kate:

polüvinüülalkohol,  
makrogool 3350,  
talk,  
titaandioksiid (E171),  
kollane raud(III)oksiid (E172) (Sanoral 40 mg / 5 mg ja Sanoral 40 mg / 10 mg),  
punane raud(III)oksiid (E172) (Sanoral 40 mg / 10 mg).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/alumiinium/PVC/alumiiniumblister.

Pakendid sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 ja 10 × 28 või 10 × 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud üheannuselistes blisterpakendites on 10, 50 ja 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Sanoral 20 mg / 5 mg: 606208  
Sanoral 40 mg / 5 mg: 606408  
Sanoral 40 mg / 10 mg: 606308

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2018