

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olimestra, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olimestra, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olimestra, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Olimestra 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg olmesartaanmedoksomiili.

Olimestra 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili.

Olimestra 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili.

INN. *Olmesartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

10 mg: Üks tablett sisaldab 54,63 mg laktoosi.

20 mg: Üks tablett sisaldab 109,25 mg laktoosi.

40 mg: Üks tablett sisaldab 218,5 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeritud tähisega „S1“ tableti ühel küljel, läbimõõduga 6,5 mm.

20 mg: valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeritud tähisega „S2“ tableti ühel küljel, läbimõõduga 8 mm.

40 mg: valged, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, graveeritud tähisega „S3“ tableti ühel küljel, läbimõõduga 13x8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

Arteriaalne hüpertensioon lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 18 aastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Olmestasartanmedoksomiili soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole selle annusega piisavalt kontrollitud, võib olmesartanmedoksomiili annust suurendada optimaalse annuseni - 20 mg üks kord ööpäevas. Kui on vajalik vererõhku veelgi langetada, võib olmesartanmedoksomiili annust suurendada maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas või lisada raviskeemi hüdroklorotiasiid.

Olmestasartanmedoksomiili hüpertensioonivastane toime saabub 2 nädala jooksul ravi algusest ning saavutab maksimumi ligikaudu 8 nädalat pärast ravi alustamist. Seda tuleb arvestada patsiendi raviskeemi muutuste kavandamisel.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Üldiselt ei ole annuse kohandamine eakatel vajalik (vt allpool annustamise soovitusi neerukahjustuse korral). Vererõhku tuleks hoolikalt jälgida, kui on vajalik annuse tiitrimine maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 20...60 ml/min) patsientidel on maksimaalne olmesartanmedoksomiili annus 20 mg üks kord ööpäevas, kuna puudub piisav suuremate annuste kasutamise kogemus selles patsientide grupis. Olmesartanmedoksomiili ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <20 ml/min), kuna puudub piisav kogemus selles patsientide grupis (vt lõigud 4.4, 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav alustada ravi 10 mg olmesartanmedoksomiili annusega üks kord ööpäevas ning maksimaalne annus ei tohiks ületada 20 mg üks kord ööpäevas. Maksakahjustusega patsientidel, kes juba saavad diureetikume ja/või teisi kõrgvererõhu ravimeid, on soovitatav vererõhu ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine. Puudub olmesartanmedoksomiili kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidel, seega ei ole antud ravimi kasutamine selles patsientide grupis soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Olmesartanmedoksomiili ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb sapiteede obstruktsioon (vt lõik 4.3).

Lapsed

Lapsed ja noorukid vanuses 6 kuni 18 aastat

Olmestasartanmedoksomiili soovitatav algannus lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 18 aastat on 10 mg üks kord ööpäevas. Lastel, kelle vererõhk ei ole selle annusega piisavalt kontrollitud, võib olmesartanmedoksomiili annust suurendada 20 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui on vajalik vererõhku veelgi langetada, võib olmesartanmedoksomiili annust suurendada lastel kehakaaluga > 35 kg maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas. Lastel kehakaaluga < 35 kg ei tohi maksimaalne ööpäevane annus ületada 20 mg.

Laste erirühmad

Olmestasartanmedoksomiili ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni 5 aastat ei ole veel tõestatud. Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Olmestasartanmedoksomiili ei tohi kasutada lastel vanuses alla 1 aasta seoses ohutusega ja kuna puuduvad andmed selle vanuserühma kohta.

Manustamisviis

Et parandada patsiendi ravijärgimust, on soovitatav võtta Olimestra tablett iga päev ligikaudu samal ajal, kas toiduga või ilma, näiteks hommikusöögi ajal. Tablett tuleb neelata alla koos piisava hulga vedelikuga (nt klaasi veega). Tabletti ei tohi närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Sapiteede obstruktsioon (vt lõik 5.2).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse veremahu langus:

Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida (eriti esimese annuse järgselt) patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, piiratud soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Sellised seisundid tuleks korrigeerida enne olmesartaanmedoksomiili manustamist.

Muud seisundid, millega kaasneb reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsioon:

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või neeruhaiguse, sh neeruarteri stenoosi korral), on ravi teiste seda süsteemi mõjutavate ravimitega seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harva ägeda neerupuudulikkuse tekkega. Sarnaste toimete tekkevõimalust ei saa välistada angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel.

Renovaskulaarne hüpertensioon:

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

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon:

Olmestaanmedoksomiili kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumi ja kreatiini sisaldust. Olmesartaanmedoksomiili kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (kreatiini kliirens <20 ml/min) (vt lõigud 4.2, 5.2). Puudub olmesartaanmedoksomiili kasutamise kogemus hiljuti neerusiirdamise läbi teinud patsientidel või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (s.o kreatiini kliirensiga <12 ml/min).

Maksakahjustus:

Olmestaanmedoksomiili kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel esineb raske maksakahjustus, kuna puudub piisav kogemus nende patsientide seas (vt lõik 4.2 annustamine kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel).

Hüperkaleemia:

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat.

Risk (mis võib lõppeda surmaga) on suurenenud eakate, neerupuudulikkusega patsientide, suhkurtõvega patsientide ja nende puhul, kes kasutavad samal ajal teisi ravimeid, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust, ja/või kaasuvate haigustega patsientide puhul.

Enne reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite samaaegset kasutamist tuleb hinnata kasu ja riski suhet ning kaaluda teisi, alternatiivseid ravivõimalusi.

Peamised hüperkaleemia riskifaktorid, millega tuleb arvestada, on:

- diabeet, neerukahjustus, vanus (> 70 aastat).
- kombinatsioon ühe või mitme ravimiga, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, ja/või kaaliumipreparaatidega. Mõned ravimid või ravimite klassid, mis võivad indutseerida hüperkaleemia teket: kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressiivsed ravimid nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim.

- kaasuvad haigused, eelkõige dehüdratsioon, äge kardiaalne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerufunktsiooni järsk halvenemine (nt infektsioossed haigused), rakkude hävinemine (nt jäseme akuutne isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma). Riskirühma patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Liitium:

Nagu ka teiste angiotensiin II antagonistide puhul, ei ole soovitatav kombineerida liitiumi ja olmesartaanmedoksimiili (vt lõik 4.5).

Aordi- või mitraalklapi stenoos; obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia:

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, on aordi- või mitraalklapi stenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul vajalik eriline ettevaatus.

Primaarne aldosteronism:

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole soovitatav neil patsientidel olmesartaanmedoksomiili kasutada.

Tsöliaakiasarnane enteropaatia:

Väga harvadel juhtudel on olmesartaani võtvatel patsientidel mõni kuu kuni mitu aastat pärast ravi alustamist teatatud raskest kroonilisest kõhulahtisusest koos olulise kehakaalu langusega, mis võib olla põhjustatud lokaalsest hilinevad ülitundlikkusreaktsioonist. Patsientide soolestiku biopsiad näitasid tihti soolehattude atroofiat. Kui patsiendil tekivad olmesartaanravi ajal need sümptomid, siis tuleb välistada teised etioloogiad. Kui teisi etioloogiad ei tuvastata, siis tuleb kaaluda olmesartaanmedoksomiiliga ravi lõpetamist. Kui sümptomid kaovad, aga tsöliaakiasarnane enteropaatia leiab biopsia alusel kinnitust, ei tohi ravi olmesartaanmedoksomiiliga uuesti alustada.

Etnilised erinevused:

Nagu ka teiste angiotensiin II antagonistide puhul, on olmesartaanmedoksomiili toime mustanahalistel patsientidel mõnevõrra väiksem kui valgetel. Põhjuseks on tõenäoliselt see, et madala reniini taseme levimus hüpertensiooniga mustanahaliste populatsioonis on suurem.

Rasedus:

Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamist ei tohiks raseduse ajal alustada. Juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad raseduda, üle viia alternatiivsele ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Muu:

Nagu kõigi hüpertensioonivastaste ravimite puhul, võib vererõhu liigne langetamine südame isheemiatõve või ajuveresoonkonna isheemilise haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

Olimestra sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidetsiidi või

glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ei ole teada, kas koostoimed lastel on sarnased täiskasvanute omadega.

Teiste ravimite toime olmesartaanmedoksomiilile:

Muud antihüpertensiivsed ravimid:

Olmesartaanmedoksomiili vererõhku alandavat toimet võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne manustamine.

AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või aliskireen:

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

Kaaliumipreparaadid ja kaaliumi säästvad diureetikumid:

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d):

MSPVA-d (kaasa arvatud atsetüülsalitsüülhape annustes >3 g/ööpäevas ja COX-2 inhibiitorid) ning angiotensiin II retseptori antagonistid võivad toimida sünergistlikult, vahendades glomerulaarfiltratsiooni. Samaaegsel MSPVA-de ja angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel on risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Soovitatav on neerufunktsiooni jälgimine ravi alguses ja regulaarne vedeliku asendamine.

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

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam:

Sapphapete sekvestrandi kolesevelaamvesinikkloriidi samaaegne manustamine vähendab olmesartaani süsteemset ekspositsiooni ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni ning vähendab poolväärtusaega. Olmesartaanmedoksomiili manustamine vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamhüdrokloriidi vähendas ravimite koostoimet. Tuleb kaaluda olmesartaanmedoksomiili manustamist vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi annust (vt lõik 5.2).

Muud ravimid:

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

Olmesartaanmedoksomiili toime teistele ravimitele:

Liitium:

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

Muud ravimid:

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid, mis puudutavad teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa väikest riski välistada. Kuna puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise riskide kohta, võivad sarnased ohud ilmneda ka teiste sama klassi ravimite kasutamisel. Juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad rasestuda, üle viia alternatiivsele ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimese jaoks fetotoksiline (põhjustab neerutalitluse häireid, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ning põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui naine kasutas angiotensiin II antagonistide alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav loote neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

Neid lapsi, kelle emad on kasutanud raseduse ajal angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Olmesartaan eritub imetavate rottide piima, kuid ei ole teada kas olmesartaan eritub inimese rinnapiima. Kuna informatsioon olmesartaani kasutamise kohta imetamise ajal puudub, pole Olimestra kasutamine soovitatav ja eelistada tuleks alternatiivseid ravivõimalusi ravimitega, mille ohutusprofiil imetamise ajal on enam uuritud, eriti vastsündinute või enneaegsete imikute imetamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Olimestra'i on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Üksikjuhtudel võib esineda peeringlust või väsimust nendel patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi, mis võib halvendada reaktsioonivõimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte:

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

Platseebokontrollitud monoterapia uuringutes oli ainus kindlalt ravimiga seostatud kõrvaltoime pearinglus (sagedus 2,5% olmesartaanmedoksomiili ja 0,9% platseebo puhul).

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

Kõrvaltoimete nimekirja koondtabel

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

Need on loendatud organsüsteemi klasside kaupa ja reastatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist jaotust: 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteem	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpertriglütserideemia Hüperurikeemia Hüperkaleemia	Sage Sage Harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu	Sage Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Aeg-ajalt
Südame häired	Stenokardia	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit Farüngiit Köha Riniit	Sage Sage Sage Sage
Seedetrakti häired	Gastroenteriit Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus Düspepsia Oksendamine Tsöliaakiasarnane enteropaatia (vt lõik 4.4)	Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Eksanteem Allergiline dermatiit Urtikaaria Lööve Sügelus Angioödeem	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artriit Seljavalu Luude-liigeste valu Müalgia Lihaskrambid	Sage Sage Sage Aeg-ajalt Harv
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria	Sage

	Kuseteede põletik Äge neerupuudulikkus Neerupuudulikkus	Sage Harv Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu Valu rindkeres Perifeersed tursed Gripilaadsed sümptomid Väsimus Näoturse Asteenia Halb enesetunne Letargia	Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv
Uuringud	Maksaensüümide aktiivsuse tõus Vere ureasisalduse tõus Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus Vere kreatiini sisalduse tõus	Sage Sage Sage Harv

Üksikutel juhtudel on täheldatud rabdomüolüüsi, mis võis ajaliselt olla seotud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisega.

Lisateave spetsiifiliste patsiendigruppide kohta

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

Lapsed

Olmesartaani ohutust jälgiti 2 kliinilise uuringu ajal 361 lapsel ja noorukil vanuses 1...17 aastat. Kuigi lastel avaldunud kõrvaltoimed ja nende raskusaste olid sarnased täiskasvanute omadele, esines lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid:

- Ninaverejooks on sage kõrvaltoime lastel ($st \geq 1/100$ kuni $< 1/10$), mida ei teatatud täiskasvanutel.
- 3-nädalase topeltlõplise uuringu ajal oli raviga seotud peavalu ja peavalu esinemissagedus lastel vanuses 6 kuni 17 aastat, kellele manustati olmesartaani suuri annuseid, peaaegu kahekordne.

Olmesartaani üldine ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute omast.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed üleannustamise kohta inimesel on piiratud. Kõige tõenäolisem üleannustamise kõrvaltoime on hüpotensioon. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida, ravi peaks olema sümptomaatiline ja toetav.

Puuduvad andmed olmesartaani dialüüsivuse kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiin II antagonistid, ATC-kood: C09CA08.

Toimemehhanism/Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Olmesartaani mõju suremusele ja haigestumusele ei ole veel 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.

Teistest 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 (*Olmesartan 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 liitlulemusnäitajat (esimene järgmistest ilmingutest: seerumi kreatiniini sisalduse 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 liitlulemusnäitajat täheldati 40-1 olmesartaaniga ravitud patsiendil (14,2%) ja 53-l platseeboga ravitud patsiendil (18,7%). See kardiovaskulaarne liitlulemusnäitaja 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%)).

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 AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

Lapsed:

Olmesartaanmedoksomiili antihüpertensiivset toimet lastel hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 302 hüpertensiivset patsienti vanuses 6 kuni 17 aastat. Uuringurühmad koosnesid 112 mustanahalisest patsiendist ja 190 erineva rassilise kuuluvusega patsiendist, kellest 38 olid mustanahalised. Hüpertensiooni etioloogia oli valdavalt essentsiaalne hüpertensioon (87% mustanahaliste rühmas ja 67% erineva rassiga rühmas). Patsiendid kehakaaluga 20 kg kuni < 35 kg randomiseeriti rühma, kus manustati olmesartaanmedoksomiili 2,5 mg (väike annus) või 20 mg (suur annus) üks kord ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga ≥35 kg randomiseeriti rühma, kus manustati olmesartaanmedoksomiili 5 mg (väike annus) või 40 mg (suur annus) üks kord ööpäevas. Olmesartaanmedoksomiil vähendas oluliselt nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku vastavalt kehakaalule kohandatud annusele. Olmesartaanmedoksomiili nii väikesed kui ka suured annused vähendasid oluliselt süstoolset vererõhku vastavalt 6,6 ja 11,9 mmHg võrreldes algtasemega. Seda toimet täheldati ka 2-nädalase randomiseeritud ärajätufaasi ajal, kusjuures nii keskmine süstoolne kui ka diastoolne vererõhk näitasid statistiliselt olulist tagasilööki platseeborühmas võrreldes olmesartaanmedoksomiili rühmaga. Ravi oli efektiivne nii primaarse kui ka sekundaarse hüpertensiooniga lastel. Sarnaselt täiskasvanute rühmaga oli vererõhu langus väiksem mustanahalistel patsientidel.

Sama uuringu avatud uuringu faasis sai 59 patsienti vanuses 1 kuni 5 aastat kehakaaluga ≥5 kg 0,3

mg/kg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas kolme nädala jooksul ja seejärel topeltpimedas faasis randomiseeriti rühmadesse, kus ühele rühmale manustati olmesartaanmedoksomiili ja teine oli platseeborühm. Võõrutusfaasi teise nädala lõpus oli keskmine süstoolne/diastoolne vererõhk 3/3 mmHg madalam olmesartaanmedoksomiili rühmas; see vererõhu erinevus ei olnud statistiliselt oluline (95% CI -2 kuni 7/-1 kuni 7).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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 külghela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus tablettivormist oli 25,6%.

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

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

Olmesartaani farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi sugude vahel.

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

Biotransformatsioon ja eritumine

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

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

Farmakokineetika erinevates patsiendirühmades

Eakad (65-aastased või vanemad):

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

Neerukahjustus:

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

Maksakahjustus:

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

Lapsed:

Olmesartaani farmakokineetikat uuriti hüpertensiooniga lastel vanuses 1 kuni 16 aastat. Olmesartaani kliirens lastel oli sarnane täiskasvanud patsientide omaga, kui annust kohandati vastavalt kehakaalule.

Puuduvad farmakokineetilised andmed neerukahjustusega lastel.

Ravimite koostoimed

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid olmesartaanmedoksomiilil teistele AT_1 retseptori antagonistidele ja AKE inhibiitoritele sarnased toimed: tõusnud vere urea (BUN) ja kreatiniini tase (AT_1 retseptori blokeerimisest tulenevate neeru funktsionaalsete muutuste tõttu); südame kaalu langus; punavere näitajate langus (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit); histoloogilised viited neerukahjustusele (regeneratiivsed lesioonid neeru epiteelis, basaalmembraani paksenemine, tuubulite dilatatsioon). Need olmesartaanmedoksomiili farmakoloogilisest toimest tingitud ebasoovitavad nähud on ilmnunud ka teiste AT_1 retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite prekliinilistes uuringutes ja neid saab vähendada samaaegse naatriumkloriidi manustamisega suu kaudu.

Mõlemal liigil ilmnes suurenenud plasma reniini aktiivsus ja neeru jukstglomerulaarrakkude hüpertrofia/hüperplaasia. Nendel muutustel, mis on tüüpilised AKE inhibiitorite klassile ja teistele AT_1 retseptori antagonistidele, ei näi olevat mingit kliinilist tähtsust.

Sarnaselt teistele AT_1 retseptori antagonistidele suurendas olmesartaan *in vitro* rakukultuurides kromosoomis katkemiste teket. Selliseid toimeid ei ilmnunud mitmetes *in vivo* uuringutes, kus kasutati olmesartaanmedoksomiili väga suurtes annustes (2000 mg/kg kohta). Võrdlevate genotoksilisuse katsete üldised andmed näitavad, et on väga ebatõenäoline, et olmesartaan omaks kliinilistes tingimustes kasutades mingisuguseid genotoksilisi toimeid.

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

Rottide reproduktiivsusuuringus ei mõjutanud olmesartaanmedoksomiil viljakust ja puudusid tõendid teratogeense toime kohta. Sarnaselt teistele angiotensiin II antagonistidele oli ekspositsiooni järel

olmesartaanmedoksomiilile järglaste elulemus vähenenud ning pärast emasloomade ekspositsiooni tiinuse hilises järgus või laktatsiooni ajal ilmnes neeruvaagna dilatatsioon. Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ühenditele on näidatud, et olmesartaanmedoksomiil on tiinetele küülikutele toksilisem kui tiinetele rottidele, siiski ei olnud viiteid lootetoksilisusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Titaandioksiid
Talk
Makrogool 3000
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

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

Blisterpakend (OPA/Al/PVC foolium, Al foolium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

HDPE tabletipurk PP keeratava korgiga, kuivatusainega: 100 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 691410

20 mg: 691310

40 mg: 691510

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2018