

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mesar plus, 40 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Mesar plus, 40 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mesar plus, 40 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Mesar plus, 40 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Olmesartanum, hydrochlorothiazidum.*

#### Tedaolevat toimet omav abiaine

Mesar plus, 40 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 233,9 mg laktoosmonohüdraati.

Mesar plus, 40 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 221,4 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Mesar plus, 40 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Punakaskollane ovaalne õhukese polümeerikattega tablett 15 x 7 mm, mille ühel küljel on reljeftrükkis „C23“.

Mesar plus, 40 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Roosakas ovaalne õhukese polümeerikattega tablett 15 x 7 mm, mille ühel küljel on reljeftrükkis „C25“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel 40 mg olmesartaanmedoksomiili ei taga piisavat vererõhu langust.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Mesar plus 40 mg/12,5 mg või 40 mg/25 mg soovituslik annus on 1 tablett ööpäevas.

Mesar plus 40 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrolli all ainult olmesartaanmedoksomiili 40 mg annuse monoterapiaga.

Mesar plus 40 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt kontrolli all Mesar plus 40 mg/12,5 mg fikseeritud annuse kombinatsiooniga.

Mugava kasutamise tarbeks võivad olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena kasutavad patsiendid vahetada ravi Mesar plus 40 mg/12,5 mg ning 40 mg/25 mg tablettide vastu, mis sisaldavad samas annuses kahte toimeainet.

Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg tablette võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma.

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

Eakatel patsientidel soovitatakse kasutada sama annusekombinatsiooni kui täiskasvanutel.

Vererõhku tuleb hoolikalt jälgida.

#### *Neerukahjustus*

Mesar plus on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel on suurim annus 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas, sest puudub piisav kogemus suuremate annuste kasutamiseks selle patsientide rühma puhul. Soovitav on neid patsiente regulaarselt jälgida.

Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg on seega vastunäidustatud kasutamiseks kõikides neerukahjustuse staadiumites (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg tuleb kerge maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Diureetikume või teisi hüpertensioonivastaseid ravimeid kasutavatel maksakahjustusega patsientidel soovitatakse regulaarselt kontrollida vererõhku ja neerufunktsiooni. Mõõduka maksakahjustusega patsientidele soovitatakse algannuseks 10 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas ja suurim annus ei tohi ületada 20 mg üks kord ööpäevas. Olmesartaanmedoksomiili kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel kogemused puuduvad. Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg ei tohi seega kasutada mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2), samuti kolestaasi ja sapiteede obstruktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aasta vanustel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Tablett tuleb manustada koos piisava koguse vedelikuga (näiteks ühe klaasi veega). Tabletti ei tohi närida ja seda tuleb võtta iga päev samal kellaajal.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidi derivaatide suhtes (kuna hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).

Neerukahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüponatreemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

Mõõdukas ja raske maksakahjustus, kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused (vt lõik 5.2).

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

Mesar plusi 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).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Intravaskulaarse veremahu vähenemine

Sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust, võib tekkida patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, piiratud soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel. Sellised seisundid tuleb enne Mesar plusi manustamist kõrvaldada.

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

Patsientide puhul, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad põhiliselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või neeruhaigusega patsiendid, sealhulgas neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi teiste seda süsteemi mõjutavate ravimitega 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-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega, suureneb risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

##### Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Mesar plusi ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel on suurim annus 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas. Samas tuleb nendele patsientidele Mesar plusi 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg manustada ettevaatusega ja soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusihappesisaldust. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib tekkida tiasiiddiureetikumide kasutamise seoses asoteemia. Kui ilmneb progresseeruv neerukahjustus, on vajalik hoolikalt ravi ümber hinnata ja mõelda diureetilise ravi katkestamisele. Seega on Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kasutamine vastunäidustatud kõikides neerukahjustuse staadiumites (vt lõik 4.3).

Puuduvad kogemused Mesar plusi kasutamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

##### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

##### Maksakahjustus

Olmestasartaanmedoksomiili kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel kogemused puuduvad. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on maksimaalne olmesartaanmedoksomiili annus 20 mg. Lisaks võivad kerged vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu muutused tiasiidravi ajal soodustada maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel maksakoomat või maksahaiguse progresseerumist. Mesar plusi 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kasutamine on seega vastunäidustatud mõõduka ning raske maksakahjustusega, samuti kolestaasi ja sapi obstruktsiooniga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kahjustuse puhul tuleb ravimi kasutamisel ettevaatlik olla (vt lõik 4.2).

##### Aordi- ja mitraalklapi stenoos; obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu teiste vasodilataatorite puhul, tuleb erilise ettevaatusega ravida patsiente, kellel on aordi- või mitraalklapi stenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

##### Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt hüpertensioonivastastele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssivalt. Seega ei ole Mesar plusi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

#### Toimed ainevahetusele ja endokriinsüsteemile

Ravi tiasiiddiureetikumidega võib halvendada glükoositaluvust. Diabeetikutel võib vajalikuks osutada insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuse kohandamine (vt lõik 4.5). Latentne suhkurdiabeet võib ilmnedagi ravi ajal tiasiiddiureetikumidega.

Kolesterooli- ja triglütseriididesisalduse suurenemine on ebasoovitav toime, mis teatakse kaasnevat ravimisega tiasiiddiureetikumidega.

Mõnedel tiasiiddiureetikume saavatel patsientidel võib esineda hüperurikeemiat või avalduda podagra.

#### Elektrolüütide tasakaaluhäired

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

Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäireid (sealhulgas hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkalooos). Vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäiretele viitavad nähud on suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihaskrambid, lihaskõhvimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired, nagu iiveldus või oksendamine (vt lõik 4.8).

Hüpokaleemia tekkerisk on kõige suurem maksatsirroosiga patsientidel, kiirenenud diureesiga patsientidel; patsientidel, kes ei saa piisavalt suukaudseid elektrolüüte; samuti patsientidel, kes saavad samal ajal ravi kortikosteroidide või AKTH-ga (vt lõik 4.5).

Vastupidi, tingituna angiotensiin II retseptorite (AT<sub>1</sub>) antagonismist olmesartaanmedoksomiili komponendi esinemise tõttu Mesar plusi koostises võib tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ja suhkurtõve esinemisel. Riskirühma kuuluvatel patsientidel soovitatakse pidevalt jälgida vere kaaliumisisaldust. Kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning teiste vere kaaliumisisaldust suurendavate ravimpreparaatide (nt hepariin) kasutamisel koos Mesar plusiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Puuduvad tõendid selle kohta, nagu vähendaks või ennetaks olmesartaanmedoksomiil diureetikumidest tingitud hüponatreemia teket. Klooriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada vahelduvat ja kergest kaltsiumisisalduse suurenemist seerumis ka teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Hüperkaltsiemia võib olla varjatud hüperparatüroidismi tunnus. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni selgitamist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

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

Palava ilmaga võib tursetega patsientidel esineda lahjendushüponatreemia.

#### Liitium

Nagu teiste angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, ei ole soovitatav kombineerida liitiumit ja Mesar plusi (vt lõik 4.5).

#### 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 ülilitundlikkuse 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.

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid, so sulfoonamiid, võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjel tekib silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomite hulka kuulub ägedalt algav nägemisteravuse langus või valu silmades, mis tavaliselt tekivad tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmane ravivõte on võimalikult kiiresti lõpetada ravi hüdroklorotiasiidiga. Ravile allumatu silmasisese rõhu tõusu korral tuleb kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi ohuteguriks võib olla varasem allergia sulfoonamiidi või penitsilliini suhtes.

#### Mitte-melanoomne nahavähk

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

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

#### Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Mesar plus ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

#### Etnilised erinevused

Nagu teiste angiotensiin II retseptori antagonistide sisaldavate ravimite puhul, on ka Mesar plusi vererõhku langetav toime mõnevõrra nõrgem mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel, mis on võib-olla tingitud reniini madala staatuse sagedasemast esinemisest hüpertensiooniga mustanahaliste populatsioonis.

#### Dopingutest

Käesolevas ravimis esinev hüdroklorotiasiid võib anda dopingutestis positiivse tulemuse.

#### Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamist ei tohi raseduse ajal alustada. Juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega peetakse hädavajalikuks, tuleb rasestuda plaanivad patsiendid üle viia ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui tuvastatakse rasedus, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Muud

Nagu teiste antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus südame isheemiatõve või isheemilise tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada südamelihase infarkti või insulti.

Hüdroklorotiasiidi kasutamisel võivad ülitundlikkusreaktsioonid tekkida ka patsientidel, kellel ei ole anamneesis allergiat või bronhiaalastmat, kuid need tekivad allergia ja bronhiaalastma anamneesiga isikutel sagedamini.

Seoses tiasiidide kasutamisega on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse süvenemisest või aktiveerumisest.

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

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

##### Mesar plusi kombinatsiooniga seotud võimalikud koostoimed

###### ***Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav***

###### *Liitium*

On teatatud mööduvast liitiumisisalduse suurenemisest seerumis ja toksilisusest, kui liitiumi manustati koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ning harvem angiotensiin II retseptori antagonistidega. Lisaks väheneb tiasiidide toimel liitiumi renaalne kliirens ja seega võib suurened liitiumi toksilisuse tekke risk. Seega ei ole Mesar plusi kooskasutamine liitiumiga soovitatav (vt lõik 4.4). Kui nende koosmanustamine on vajalik, soovitatakse seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

###### ***Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust***

###### *Baklofeen*

Antihüpertensiivne toime võib suurened.

###### *Mittesteroidsed põletikuvastased ained*

MSPVA-d [st atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas), COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d] võivad vähendada tiasiiddiureetikumide ja angiotensiin II retseptori antagonistide hüpertensioonivastast toimet.

Mõnedel neerufunktsiooni häirega patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad neerufunktsiooni häirega patsiendid) võib angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine koos tsüklooksügenaasi inhibeerivate ravimitega põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sealhulgas ägedat neerupuudulikkust, mis on enamasti pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad saama piisavalt vedelikku ning kombinatsioonravi alustamise järel ja hiljem tuleb perioodiliselt jälgida neerufunktsiooni.

###### ***Kombinatsioonid, mida tuleb arvestada***

###### *Amifostiin*

Antihüpertensiivne toime võib tugevneda.

###### *Teised hüpertensioonivastased ained*

Kooskasutamisel teiste hüpertensioonivastaste preparaatidega võib Mesar plusi vererõhku langetav toime tugevneda.

###### *Alkohol, barbituraadid, narkootikumid või antidepressandid*

Võib esineda ortostaatilise hüpotensiooni tugevnemine.

##### Olmesartaanmedoksomiiliga seotud võimalikud koostoimed

###### ***Samaaegne kasutamine ei ole soovitav***

###### *AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või aliskireen*

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravis 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).

### *Kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid*

Põhinedes kogemustel teiste reniin-angiotensiinsüsteemi mõjutavate ravimitega, võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin, AKE inhibiitorid) manustamine suurendada kaaliumihulka seerumis (vt lõik 4.4). Kui vere kaaliumisisaldust mõjutavaid preparaate määratakse kombinatsioonis Mesar plusiga, soovitatakse jälgida vere kaaliumisisaldust.

### *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).

### *Lisateave*

Pärast ravi antatsiididega (alumiinium-, magneesiumhüdroksiid) sedastati mõõdukas olmesartaani biosaadavuse vähenemine.

Olmesartaanmedoksomiil ei mõjutanud oluliselt varfariini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat ega ka digoksiini farmakokineetikat.

Olmesartaanmedoksomiili koosmanustamine pravastatiiniga ei mõjutanud tervetel vabatahtlikel kliiniliselt oluliselt kummagi koostisaine farmakokineetikat.

Olmesartaanil ei olnud *in vitro* kliiniliselt olulist inhibeerivat toimet inimese tsütokroom P450 ensüümidele 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 ning see ei avaldanud üldse või avaldas minimaalset toimet roti tsütokroom P450 aktiivsusele. Olmesartaani ja ülalmainitud tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeritavate ravimpreparaatide kooskasutamisel ei ole oodata kliiniliselt oluliste koostoimete esinemist.

### Hüdroklorotiasiidiga seotud võimalikud koostoimed

#### ***Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav***

### *Kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid*

Hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust vähendav toime (vt lõik 4.4) võib tugevneda koosmanustamisel teiste ravimitega, mis põhjustavad kaaliumi kaotust ja hüpokaleemiat (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumpenisilliin G või salitsüülhappe derivaadid). Seetõttu ei ole selline kooskasutamine soovitatav.

#### ***Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust***

### *Kaltsiumisoolad*

Tiasiiddiureetikumid võivad kaltsiumi eritumise vähenemise tõttu suurendada seerumi kaltsiumisisaldust. Kui on vaja määrata kaltsiumi sisaldavaid toidulisandeid, tuleb jälgida kaltsiumisisaldust seerumis ja kaltsiumiannust selle järgi kohandada.

### *Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud*

Anioonivahetusvaikude juuresolekul häirub hüdroklorotiasiidi imendumine.

### *Digitaalse glükosiidid*

Tiasiidide tekitatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võib soodustada digitaalse põhjustatud südamearütmiate teket.

### *Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumisisalduse häire seerumis*

Kui Mesar plusi manustatakse koos ravimitega, mille toimet mõjutab kaaliumisisalduse häire seerumis (nt digitaalise glükosiidid ja antiarütmikumid) ja järgmiste *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekitavate ravimitega (sealhulgas mõned antiarütmikumid), soovitatakse korrapäraselt jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d, sest hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekkimist soodustav tegur:

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

#### *Mittedepolariseerivad skeletilihaste relaksandid (nt tubokurariin)*

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaste relaksantide toimet.

#### *Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperideen)*

Need ravimid suurendavad tiasiidi tüüpi diureetikumide biosaadavust, vähendades seedetrakti liikuvust ja mao tühjenemise kiirust.

#### *Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ja insuliin)*

Tiasiidravi võib mõjutada glükoositaluvust. Võib olla vajalik diabeedivastase ravimi annust kohandada (vt lõik 4.4).

#### *Metformiin*

Metformiini tuleb kasutada ettevaatusega laktatsidoosi tekkeriski tõttu, mis on põhjustatud hüdroklorotiasiidi kasutamise seotud võimalikust funktsionaalsest neerupuudulikkusest.

#### *Beetablokaatorid ja diasoksiid*

Beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemiline toime võib tiasiidide mõjul tugevneda.

#### *Pressoorsete amiinid (nt noradrenaliin)*

Pressoorsete amiinide toime võib nõrgeneda.

#### *Podagra ravis kasutatavad ravimid (nt probenetsiid, sulfiinpürasoon ja allopurinool)*

Et hüdroklorotiasiid võib suurendada kusihappe hulka seerumis, võib olla vajalik urikosuuriliste ravimite annust kohandada. Võib osutada vajalikuks suurendada probenetsiidi või sulfiinpürasooni annust. Tiasiidiga koosmanustamine võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinooli suhtes.

#### *Amantadiin*

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete tekkeriski.

#### *Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)*

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ainete renaalset ekskretsiooni ja seeläbi suurendada nende müelosupressiivset toimet.

#### *Salitsülaadid*

Salitsülaatide suurte annuste korral võib hüdroklorotiasiid suurendada salitsülaatide toksilisi toimeid kesknärvisüsteemile.

#### *Metüüldopa*

Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa kooskasutamisel on esinenud üksikuid hemolüütilise aneemia tekke juhtumeid.

#### *Tsüklosporiin*

Samaaegne ravi tsüklosporiiniga võib suurendada hüperurikeemia ja podagra tüüpi tüsistuste riski.



### *Tetratsükliinid*

Tetratsükliinide ja tiasiidide kooskasutamine suurendab tetratsükliinist tingitud vere uureasisalduse suurenemise riski. See koostoime ei kehti ilmselt doksütsükliini puhul.

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

### Rasedus

Arvestades antud kombinatsioonravimi üksikkomponentide toimeid rasedusele, ei ole soovitatav kasutada Mesar plusi raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). Mesar plusi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *Olmesartaanmedoksomiil*

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata raseduse esimese trimestri ajal kasutada (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 inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa väikest riski välistada. Et puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise riskide kohta, võivad sarnased ohud ilmuda ka teiste sama klassi ravimite kasutamisel. Välja arvatud juhul, kui angiotensiini retseptori blokaatoritega tehtava ravi jätkamist peetakse hädavajalikuks, tuleb rasestuda plaanivad patsiendid üle viia ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui tuvastatakse rasedus, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga.

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

Kui kokkupuude angiotensiin II retseptori antagonistidega on toimunud 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).

### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamisel raseduse ajal, eriti raseduse esimesel trimestril, on kogemused piiratud. Loomakatsed on ebapiisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi toime farmakoloogilise mehhanismi alusel võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida fetoplasentaarset perfusiooni ning võib põhjustada lootel ja vastsündinul toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, gestatsiooni hüpertensiooni ega preeklampsia raviks, sest esineb risk plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni tekkeks ilma kasuliku toimetega haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ühtegi teist ravi ei ole võimalik kasutada.

### Imetamine

### *Olmesartaanmedoksomiil*

Mesar plusi kasutamise kohta imetamise ajal puudub teave, seega ei ole soovitatav Mesar plusi imetamise ajal kasutada. Eelistada tuleb teisi alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise puhul on paremini teada, eriti juhul, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid imendub väikses koguses rinnapiima. Suures annuses tiasiidid, mis põhjustavad intensiivse diureesi, võivad inhibeerida rinnapiima teket. Mesar plusi kasutamine imetamise perioodil ei ole soovitatav. Juhul kui Mesar plusi imetamise ajal kasutatakse, tuleb seda teha nii väikeses annuses kui võimalik.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Antihüpertensiivset ravi kasutataval isikul võib aeg-ajalt tekkida pearinglust või väsimust, mis võib kahjustada reaktsioonivõimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg ravi ajal on peavalu (2,9%), pearinglus (1,9%) ja väsimus (1,0%).

Hüdroklorotiasiid võib põhjustada või süvendada veremahu vähenemist, mis võib viia elektrolüütide tasakaaluhäireteni (vt lõik 4.4).

Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg ohutust on uuritud kliinilistes uuringutes 3709 patsiendil, kellele on manustatud olmesartaanmedoksomiili kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Järgnevaid kõrvaltoimeid kirjeldati fikseeritud annuses olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravis väiksemas annuses 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg, mis võivad olla võimalikud kõrvaltoimed Mesar plus 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kasutamisel.

Allolevas tabelis on kokku võetud kliinilistest uuringutest, müügiloo saamise järgsetest ohutusuuringutest ja spontaansetest teadetest saadud Mesar plusi kõrvaltoimed, samuti eraldi toimeainete olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed, mis põhinevad nende ainete teadaoleval ohutusprofiilil.

Kõrvaltoimete esinemissageduse rühmitamiseks on kasutatud järgmist terminoloogiat: 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 organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Mesar plus	Olmesartaan	HCTZ
Infektsioonid ja infestatsioonid	Süljenäärpõletik			Harv
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakud (sh tsüstid ja polüübid)	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)			Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aplastiline aneemia			Harv
	Luuüdi supressioon			Harv
	Hemolüütiline aneemia			Harv
	Leukopeenia			Harv
	Neutropeenia/ agranulotsütoos			Harv
	Trombotsütopeenia		Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia			Aeg-ajalt
	Glükosuuria			Sage
	Hüperkaltseemia			Sage
	Hüperkolesteroleemia	Aeg-ajalt		Väga sage
	Hüperglükeemia			Sage
	Hüperkaleemia		Harv	
	Hüpertriglütserideemia	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Mesar plus	Olmesartaan	HCTZ
	Hüpokloreemia			Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos			Väga harv
	Hüpokaleemia			Sage
	Hüpomagneseemia			Sage
	Hüponatreemia			Sage
	Hüperamülaseemia			Sage
Psühhiaatrilised häired	Apaatia			Harv
	Depressioon			Harv
	Rahutus			Harv
	Unehäired			Harv
Närvisüsteemi häired	Segasusseisund			Sage
	Krambid			Harv
	Teadvuse häired (nt teadvuse kadu)	Harv		
	Pearinglus	Sage	Sage	Sage
	Peavalu	Sage	Sage	Harv
	Söögiisu kaotus			Aeg-ajalt
	Paresteesia			Harv
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt		
	Unisus	Aeg-ajalt		
	Minestus	Aeg-ajalt		
Silma kahjustused	Vähenenud pisaravool			Harv
	Mööduv nägemise hägustumine			Harv
	Olemasoleva müopia süvenemine			Aeg-ajalt
	Äge müopia, äge suletudnurga glaukoom			Teadmata
	Silma soonkesta efusioon			Teadmata
	Ksantopsia			Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Peapööritus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Harv
Südame häired	Stenokardia		Aeg-ajalt	
	Südamearütmiaid			Harv
	Südamepekslemine	Aeg-ajalt		
Vaskulaarsed häired	Emboolia			Harv
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Harv	
	Nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, nahavaskuliit)			Harv
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
	Tromboos			Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit		Sage	
	Köha	Aeg-ajalt	Sage	
	Düspnoe			Harv
	Interstitsiaalne pneumoonia			Harv
	Farüngiit		Sage	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Mesar plus	Olmesartaan	HCTZ
	Kopsuturse			Harv
	Respiratoorne distress			Aeg-ajalt
	Riniit		Sage	
	Ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)			Väga harv
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Kõhukinnisus			Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Düspepsia	Aeg-ajalt	Sage	
	Maoärritus			Sage
	Gastroenteriit		Sage	
	Kõhupuhitus			Sage
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Pankreatiit			Harv
	Paralüütiline iileus			Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
	Tsöliaakia-sarnane enteropaatia (vt lõik 4.4)		Väga harv	
Maksa ja sapiteede häired	Äge koletsüstiit			Harv
	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline ikterus)			Harv
	Autoimmuunne hepatiit*		Teadmata	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Allergiline dermatiit		Aeg-ajalt	
	Anafülaktilised nahareaktsioonid			Harv
	Angioneurootiline turse	Harv	Harv	
	Erütematoosluupuselaadsed nahareaktsioonid			Harv
	Ekseem	Aeg-ajalt		
	Erüteem			Aeg-ajalt
	Eksanteem		Aeg-ajalt	
	Valgustundlikkusreaktsioonid			Aeg-ajalt
	Kihelus		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Purpur			Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Naha erütematoosluupuse reaktiveerumine			Harv
	Epidermise toksiline nekroolüüs			Harv
	Urtikaaria	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Aeg-ajalt		
	Artriit		Sage	
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Sage	
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Harv	
	Lihasnõrkus			Harv
	Müalgia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Mesar plus	Olmesartaan	HCTZ
	Valu jäsemetes	Aeg-ajalt		
	Parees			Harv
	Skeletivalu		Sage	
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus	Harv	Harv	
	Hematuuria	Aeg-ajalt	Sage	
	Interstitsiaalne nefriit			Harv
	Neerupuudulikkus		Harv	
	Neerufunktsiooni häirumine			Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäire	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt	
	Rindkere valu	Sage	Sage	
	Näoturse		Aeg-ajalt	
	Väsimus	Sage	Sage	
	Palavik			Harv
	Gripilaadsed sümptomid		Sage	
	Letargia		Harv	
	Halb enesetunne	Harv	Aeg-ajalt	
	Valu		Sage	
	Perifeerne turse	Sage	Sage	
	Nõrkus	Aeg-ajalt		
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi sisalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Vere kaltsiumisisalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Vere kreatiniinisalduse tõus	Aeg-ajalt	Harv	Sage
	Vere kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus		Sage	
	Vere glükoosisalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Vere hematokriti langus	Harv		
	Vere hemoglobiinisalduse langus	Harv		
	Vere lipiididesalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Vere kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt		
	Vere kaaliumisisalduse tõus	Aeg-ajalt		
	Vere ureasisalduse tõus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Vere ureaalämmastiku sisalduse tõus	Harv		
	Vere kusi happesisalduse tõus	Harv		
	Gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus	Aeg-ajalt		
Maksaensüümide aktiivsuse tõus		Sage		

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

Üksikutel juhtudel on täheldatud rabdomüolüüsi, mis võis ajalisel olla seotud angiotensiin II retseptori blokaatorite kasutamisega.

Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Mesar plusi üleannustamise sümptomite või ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida, ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Käsitlus sõltub üleannustamisest kulunud ajast ja sümptomite raskusastmest. Soovitav on esile kutsuda oksendamine ja/või teha maoloputus. Üleannustamise ravis võib kasu olla aktiivsõe manustamisest. Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiniinisaldust seerumis. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ning kohe asendada soola- ja vedelikukaotus.

Olmesartaanmedoksomiili üleannustamise kõige tõenäolisemad sümptomid on hüpotensioon ja tahhükardia, tekkida võib ka bradükardia. Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud elektrolüütide kaoga (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja dehüdratsiooniga, mis tuleneb ülemäärasest diureesist. Hüdroklorotiasiidi üleannustamise kõige tavalisemad sümptomid on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või süvendada südamearütmiaid, mis on seotud samaaegse digitaalse glükosiidide või teatud arütmiaavastaste ravimite kasutamisega.

Andmed olmesartaani ja hüdroklorotiasiidi dialüüsivuse kohta puuduvad.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, ATC-kood C09DA08.

#### *Toimemehhanism / farmakodünaamilised toimed*

Mesar plus on angiotensiin II retseptori antagonist olmesartaanmedoksomiili ja tiasiiddiureetikum hüdroklorotiasiidi kombinatsioonpreparaat. Nende koostisainete kombinatsioonil on aditiivne hüpertensioonivastane toime, mis vähendab vererõhku suuremal määral kui kumbki koostisaine üksi.

Mesar plusi manustamine üks kord ööpäevas tagab sujuva ja tõhusa vererõhu languse kogu ööpäeva jooksul.

Olmesartaanmedoksomiil on suu kaudu manustatav selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT<sub>1</sub>) antagonist. Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi tähtsaim vasoaktiivne hormoon ja see mängib olulist osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II toimeteks on vasokonstriksioon, aldosterooni sünteesi ja vabastamise stimulatsioon, südame stimulatsioon ning renaalne naatriumi reabsorptsioon. Olmesartaan blokeerib angiotensiin II vasokonstriksiooni ja aldosterooni sekretsiooni mõjustavad toimed, takistades selle seondumist AT<sub>1</sub> retseptoriga kudedes, sealhulgas veresoonte silelihastes ja neerupealistes. Olmesartaani toime ei sõltu angiotensiin II allikast ega sünteesimehhanismist. Angiotensiin II (AT<sub>1</sub>) retseptorite selektiivne antagonism olmesartaani vahendusel viib plasma reniinisalduse ning angiotensiin I ja II sisalduse suurenemiseni ning aldosteroonisisalduse mõningase vähenemiseni.

Hüpertensiooni korral põhjustab olmesartaanmedoksomiil annusest sõltuva pikaajalise arteriaalse vererõhu languse. Ei ole tõendeid pärast esimese annuse manustamist tekkinud hüpotensiooni,

pikaajalisest ravist tingitud tahhüülaksia või pärast ravi järsku katkestamist tagasilöögi efektina tekkinud vererõhu tõusu kohta.

Olmesartaanmedoksomiili manustamine üks kord ööpäevas tagab sujuva ja tõhusa vererõhu languse kogu ööpäeva jooksul. Manustamine üks kord ööpäevas tagab samaväärsed vererõhu langused nagu kaks korda ööpäevas sama päevaannuse manustamine.

Pideva ravi korral saavutatakse maksimaalne vererõhu langus 8 nädala jooksul pärast ravi alustamist, kuid suurem osa vererõhu languse efektist on jälgitav juba 2 nädalat kestnud ravi järel.

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.

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole lõplikult selge. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide reabsorptsiooni renaalseid tubulaarseid mehhanisme, suurendades otseselt naatriumi ja kloori eritumist ligikaudu võrdsetes kogustes. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust ja aldosterooni sekretsiooni koos sellest tuleneva kaaliumi- ja bikarbonaadikao suurenemisega uriinis ning seerumi kaaliumisisalduse vähenemisega. Reniin-aldosterooni ühendus on vahendatud angiotensiin II poolt ja seetõttu hoiab koosmanustamine angiotensiin II retseptori antagonistiga ära tiasiiddiureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi toime algab diurees ligikaudu 2 tunni pärast ja maksimaalne toime saabub 4 tunni jooksul pärast manustamist, toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline hüdroklorotiasiidi monoterapia vähendab kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski.

### ***Kliiniline efektiivsus ja ohutus***

Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi tagab aditiivse vererõhu languse, mis on üldiselt suurem mõlema toimeaine suurema annuse korral.

Ühendatud platseebokontrollitud uuringute põhjal tagab 20 mg / 12,5 mg ja 20 mg / 25 mg olmesartaanmedoksomiili ning hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi platseebo subtraktsiooniga keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu languse vastavalt 12/7 mm Hg ning 16/9 mm Hg.

12,5 mg ja 25 mg hüdroklorotiasiidi manustamine patsientidele, kelle vererõhu kontroll oli puudulik olmesartaanmedoksomiili 20 mg monoterapiaga, põhjustas 24 tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu lisalanguse ambulatoorse vererõhu jälgimise tingimustes (vastavalt 7/5 mm Hg ja 12/7 mm Hg) võrreldes olmesartaanmedoksomiili monoterapiaga. Keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu langus võrreldes algtaasemega oli vastavalt 11/10 mm Hg ja 16/11 mm Hg.

Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi tõhusus püsis ka pikaajalise (üks aasta) ravi korral. Olmesartaanmedoksomiili ravi (nii koos hüdroklorotiasiidiga kui ka ilma) katkestamine ei põhjustanud tagasilöögiefektina vererõhu tõusu.

Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsioone 40 mg / 12,5 mg ja 40 mg / 25 mg uuriti kolmes kliinilises uuringus kokku 1482-l hüpertensiooniga patsiendil.

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel uuriti topeltpimedas uuringus Mesar plus 40 mg / 12,5 mg kombinatsioonravi tõhusust võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili monoterapiaga (Mesar), kusjuures keskmine diastoolse vererõhu langus istuvas asendis oli esmane tõhususe hindamise parameeter. Kombinatsioonravi rühmas vähenes süstoolne/diastoolne vererõhk 31,9/18,9 mmHg võrreldes 26,5/15,8 mmHg monoterapiarühmas ( $p < 0,0001$ ) 8 nädalat kestnud ravi järel.

Nimetatud uuringu topeltpimedas mittekontrollitud teises uuringufaasis kasutati 40 mg olmesartaanmedoksomiili monoterapiat (Mesar) saanud piisava ravivastusega patsientidel ülestiitrimist, kasutades Mesar plus 40 mg/12,5 mg; samuti Mesar plus 40 mg/12,5 mg kasutanute ülestiitrimist Mesar plus 40 mg/25 mg kombinatsiooniga. Saavutati oluline süstoolse ja diastoolse vererõhu lisalangus, mis tõestas, et ülestiitrimine on kliiniliselt põhjendatud meetod parema vererõhu kontrolli tagamiseks.

Teine topeltpime platseebokontrolliga randomiseeritud uuring hindas hüdroklorotiasiidi tõhusust, lisatuna patsientide raviskeemi, kellel 8 nädala jooksul ei saavutatud adekvaatset kontrolli vererõhu üle 40 mg Mesari monoterapiaga. Patsiendid jätkasid Mesar 40 mg kasutamist või said lisaks 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidi veel 8 nädala jooksul. Neljas patsientide rühm randomiseeriti saama ravi Mesar plus 20 mg/12,5 mg-ga.

12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidi lisamine ravile põhjustas süstoolse/diastoolse vererõhu lisalanguse vastavalt 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) ja 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) võrreldes 40 mg Mesari monoterapiaga.

Võrreldes patsiente, kellele manustati Mesar plus 20 mg/12,5 mg, ja patsiente, kes said Mesar plus 40 mg/12,5 mg, leiti süstoolse vererõhu languse statistiliselt oluline erinevus 2,6 mmHg võrra suurema annusekombinatsiooni kasuks ( $p = 0,0255$ ), kusjuures diastoolse vererõhu languse osas saavutati erinevus 0,9 mmHg. Ambulatoorne vererõhu monitooring (ABPM) keskmiste 24 tunni, päevase ja öise diastoolse ning süstoolse vererõhu muutuste põhjal kinnitas konventsionaalse vererõhu jälgimise tulemusi.

Ühes topeltpimedas randomiseeritud uuringus võrreldi Mesar plus 20 mg / 25 mg ja Mesar plus 40 mg / 25 mg kombinatsioonravi tõhusust patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrolli all 8 nädalat kestnud ravi järel Mesariga annuses 40 mg.



8 nädalat kestnud kombinatsioonravi järel saavutati oluline süstoolse ja diastoolse vererõhu langus võrreldes algtasemega 17,1/10,5 mmHg Mesar plus 20 mg/25 mg rühmas ja 17,4/11,2 mmHg Mesar plus 40 mg/25 mg rühmas. Mõlema ravirühma erinevus ei olnud konventsionaalset vererõhu mõõtmist kasutades statistiliselt oluline, mida võib seletada angiotensiin II retseptori antagonistide, näiteks olmesartaanmedoksomiili teadaoleva "lameda" ravivastusega.

Siiski saavutati kliiniliselt ja statistiliselt oluline erinevus Mesar plus 40 mg/25 mg kasuks võrreldes Mesar plus 20 mg/25 mg preparaadiga, arvestades 24 tunni, päevase ja öise ABPM-i tulemusi nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu osas.

Mesar plusi antihüpertensiivne toime oli ühesugune sõltumata vanusest, soost või diabeedi olemasolust.

#### 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 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 monoteeraapiaga 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, 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.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine ja jaotumine*

#### Olmesartaanmedoksomiil

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktist imendumise ajal muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esinevate eстераaside toimel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks

olmesartaaniks. Plasmas ega ekskreetides ei ole tuvastatud muutumatul kujul olmesartaanmedoksomiili või tervet külgahela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus tablettidest oli 25,6%.

Olmestaani keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saabub 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 soost sõltuvaid 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 valguga ulatuslikult seonduvate ravimitega on väike (nagu kinnitas kliiniliselt oluliste koostoimete puudumine olmesartaanmedoksomiili ja varfariini vahel). Olmesartaani seondumine vererakkudega on ebaoluline. Keskmine jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on väike (16...29 l).

#### Hüdroklorotiasiid

Olmestaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni suukaudse manustamise järel saavutatakse maksimaalne hüdroklorotiasiidi plasmakontsentratsioon keskmiselt 1,5...2 tunni pärast. Hüdroklorotiasiid seondub 68% ulatuses plasmavalkudega ja selle näiv jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

#### ***Biotransformatsioon ja eritumine***

##### Olmestaanmedoksomiil

Olmestaani täielik 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 (suuremas osas 24 tunni jooksul pärast manustamist) ja ülejäänud osa tuvastatud radioaktiivsusest eritus väljaheitega. Lähtudes süsteemsest biosaadavusest 25,6% võib arvutada, et imendunud olmesartaan elimineeritakse nii neerude kaudu (ligikaudu 40%) kui ka hepatobiliaarselt (ligikaudu 60%). Kogu määratud radioaktiivsus tuvastati olmesartaanina. Ühtegi teist olulist metaboliiti ei leitud. Olmesartaani enterohepaatiline ringe on minimaalne. Et suurem osa olmesartaanist eritub sapiga, on manustamine sapiteede obstruktsiooniga patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Olmestaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerus vahemikus 10...15 tundi pärast mitmekordset suukaudset manustamist. Tasakaalukontsentratsioon saabus mõne esimese annuse järel ja pärast 14-päevast pidevat manustamist ei täheldatud edasist kumuleerumist. Renaalne kliirens oli ligikaudu 0,5...0,7 l/h ja see ei sõltunud annusest.

#### Hüdroklorotiasiid

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

#### Mesar plus

Hüdroklorotiasiidi süsteemne saadavus väheneb koosmanustamisel olmesartaanmedoksomiiliga ligikaudu 20% võrra, kuid see väike langus ei oma kliinilist tähtsust. Olmesartaani kineetikat koosmanustamine hüdroklorotiasiidiga ei mõjuta.

#### ***Farmakokineetika patsientide eripopulatsioonides***

*Eakad (65-aastased või vanemad)*

Hüpertensiooniga eakatel (65...75-aastased) patsientidel suurenes olmesartaani AUC tasakaaluseisundis ligikaudu 35% võrra ja väga eakatel ( $\geq 75$ -aastased) 44% võrra võrreldes noorema vanuserühmaga (vt lõik 4.2).

Piiratud andmete alusel võib väita, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens väheneb nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel võrreldes noorte tervete vabatahtlikega.

#### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel suurenes olmesartaani AUC tasakaaluolekus kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral vastavalt 62%, 82% ja 179% võrra võrreldes tervete kontrollisikutega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel on suurim annus 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas. Olmesartaanmedoksomiili ei soovitata anda raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens  $< 30$  ml/min).

Häiritud neerufunktsiooniga patsientidel pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg.

#### *Maksakahjustus*

Pärast ühekordset suukaudset manustamist olid olmesartaani AUC väärtused kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 6% ja 65% suuremad võrreldes neile vastavate tervete kontrollrühma patsientidega. Olmesartaani seondumata fraktsioon 2 tundi pärast annuse manustamist oli tervetel isikutel ning kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 0,26%, 0,34% ja 0,41%. Pärast korduvat manustamist mõõduka maksakahjustusega patsientidele oli olmesartaani keskmine AUC jälle ligikaudu 65% suurem kui vastavatel tervetel kontrollrühma patsientidel. Olmesartaani keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) oli maksakahjustusega patsientidel ja tervetel isikutel sarnane. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kasutada algannusena 10 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas ja maksimaalne annus ei tohi ületada 20 mg üks kord ööpäevas. Olmesartaanmedoksomiili ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt hüdroklorotiasiidi farmakokineetikat.

#### *Ravimi koostoime*

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam:

Samaaegne 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 3750 mg kolesevelaamvesinikkloriidi manustamine tervetel vabatahtlikel põhjustas olmesartaani  $C_{max}$  28% ja AUC 39% vähenemist. Väiksemat mõju  $C_{max}$  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).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi võimalikku toksilisust hinnati korduva annusega suukaudse toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel kuni 6 kuu jooksul.

Nagu mõlema individuaalse komponendi ja teiste samasse klassi kuuluvate preparaatide puhul, olid ka kombinatsiooni peamiseks toksikoloogiliseks sihtorganiks neerud. Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon indutseeris funktsionaalsete neerumuutuste tekke (seerumi suurenenud uurealämmastiku- ja kreatiiniisisaldus). Suured annused põhjustasid tubulaarse degeneratsiooni ja regeneratsiooni rottide ning koerte neerudes, tõenäoliselt neerude hemodünaamika muutuste kaudu (hüpotensioonist tingitud vähenenud renaalne perfusioon koos tubulaarse hüpoksia ja tubulaarsete rakkude degeneratsiooniga). Lisaks põhjustas olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon rottidel punavereliblede parameetrite vähenemist (erütrotsüüdid, hemoglobiin ja hematokrit) ning südamekaalu vähenemist.

Samasuguseid toimeid on esinenud ka teiste AT1 retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite puhul ning tõenäoliselt on need indutseeritud suurte olmesartaanmedoksomiili annuste farmakoloogilisest toimest ega oma tähtsust soovituslike annuste kasutamise puhul inimestel.

Genotoksilisuse uuringutes, kus kasutati nii olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kui ka individuaalseid ravimkomponente, ei ole sedastatud kliiniliselt olulist genotoksilist aktiivsust.

Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonpreparaati ei ole võimaliku kartsinogeensuse suhtes uuritud, sest kahe eraldi komponendi kliinilisel kasutamisel ei ole olulisi kartsinogeenseid toimeid täheldatud.

Hiirtel või rottidel ei täheldatud olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi kasutamisel teratogeenseid toimeid. Nagu selle klassi ravimpreparaatidele omane, leiti ka antud ravimi uuringutes rottidel fetotoksilisi toimeid, mis avaldusid loote kehakaalu olulise vähenemisena juhul, kui emasloomale manustati gestatsiooniajal olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonpreparaati (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

mikrokristalliline tselluloos,  
laktoosmonohüdraat,  
madalasedatud hüproloos,  
hüproloos,  
magneesiumstearaat.

*Tableti kate:*

talk,  
hüpromelloos,  
titaandioksiid (E171),  
kollane raud(III)oksiid (E172),  
punane raud(III)oksiid (E172).

### **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**

Lamineeritud polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid/alumiiniumblister.

Pakendid sisaldavad 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 ja 10 x 30 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Perforeeritud üksikannusega mullpakendid sisaldavad 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  
1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Mesar Plus 40 mg/12,5 mg: 670910  
Mesar Plus 40 mg/25 mg: 670810

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.01.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2022