

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sanoral HCT, 20 mg / 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
üks tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili, 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Sanoral HCT, 40 mg / 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
üks tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Sanoral HCT, 40 mg / 10 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
üks tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Sanoral HCT, 40 mg / 5 mg / 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
üks tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Sanoral HCT, 40 mg / 10 mg / 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
üks tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili, 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Olmesartanum medoxomilum, amlodipinum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sanoral HCT, 20 mg / 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
heleoranžid, ümarad, polümeerikattega, 8 mm läbimõõduga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „C51“.

Sanoral HCT, 40 mg / 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
helekollased, ümarad, polümeerikattega, 9,5 mm läbimõõduga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „C53“.

Sanoral HCT, 40 mg / 10 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
hallikaspunased, ümarad, polümeerikattega, 9,5 mm läbimõõduga tabletid, mille ühele küljele on pressitud „C55“.

Sanoral HCT, 40 mg / 5 mg / 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: helekollased, ümarad, polümeerikattega tabletid, suurusega 15 x 7 mm, mille ühele küljele on pressitud „C54“.

Sanoral HCT, 40 mg / 10 mg / 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: hallikaspunased, ümarad, polümeerikattega tabletid, suurusega 15 x 7 mm, mille ühele küljele on pressitud „C57“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Täiendav ravi

Ravim on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kelle vererõhk ei lange piisavalt, kasutades kombinatsioonravi olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiiniga, mida võetakse kahte toimeainet sisaldava preparaadina.

Asendusravi

Ravim on näidustatud asendusravina täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk langeb piisavalt, kasutades kombinatsioonravi olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga, mida võetakse kahte toimeainet sisaldava preparaadi (olmesartaanmedoksomiil ja amlodipiin või olmesartaanmedoksomiil ja hüdroklorotiasiid) ning ühte toimeainet sisaldava preparaadina (hüdroklorotiasiid või amlodipiin).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Sanoral HCT soovitatav annus on 1 tablett ööpäevas.

Täiendav ravi

Sanoral HCT 20 mg/ 5 mg/ 12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei allu adekvaatselt kombinatsioonravile 20 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiiniga, mida kasutatakse kahte toimeainet sisaldava preparaadina.

Sanoral HCT 40 mg/ 5 mg/ 12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei allu adekvaatselt kombinatsioonravile 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 5 mg amlodipiiniga, mida kasutatakse kahte toimeainet sisaldava preparaadina, või nendele patsientidele, kelle vererõhk ei allu adekvaatselt ravile preparaadiga Sanoral HCT 20 mg/ 5 mg/ 12,5 mg.

Sanoral HCT 40 mg/ 5 mg/ 25 mg võib manustada nendele patsientidele, kelle vererõhk ei allu adekvaatselt ravile preparaadiga Sanoral HCT 40 mg/ 5 mg/ 12,5 mg.

Sanoral HCT 40 mg/ 10 mg/ 12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei allu adekvaatselt kombinatsioonravile 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiiniga, mida kasutatakse kahte toimeainet sisaldava preparaadina, või ravile preparaadiga Sanoral HCT 40 mg/ 5 mg/ 12,5 mg.

Sanoral HCT 40 mg/ 10 mg/ 25 mg võib manustada nendele patsientidele, kelle vererõhk ei allu adekvaatselt ravile preparaatidega Sanoral HCT 40 mg/ 10 mg/ 12,5 mg või Sanoral HCT 40 mg/ 5 mg/ 25 mg.

Soovitatav on enne kolme toimeainet sisaldavale kombinatsioonile üleminekut astmeliselt tiitrida üksikannuseid. Kliinilise näidustuse korral on lubatud otsene üleminek kahte toimeainet sisaldavalt kombinatsioonilt kolme toimeainet sisaldavale kombinatsioonile.

Asendusravi

Patsiendid, kelle ravi on olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonraviga adekvaatselt kontrolli all, kusjuures neid ravimeid on kasutatud kahte toimeainet sisaldava preparaadina (olmesartaanmedoksomiil ja amlodipiin või olmesartaanmedoksomiil ja hüdroklorotiasiid) ning ühte toimeainet sisaldava preparaadina (hüdroklorotiasiid või amlodipiin), võib viia üle ravile Sanoral HCT-ga samade komponentide annusel, mida on kasutatud vahetult enne.

Sanoral HCT soovitatav maksimaalne ööpäevane annus on 40 mg / 10 mg / 25 mg.

Eakad (65-aastased või vanemad)

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

Eakate inimeste annuse suurendamisega tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Väga vähe on andmeid Sanoral HCT kasutamise kohta üle 75-aastastel patsientidel. Soovitatav on äärmine ettevaatlikkus, sealhulgas sagedasem vererõhu jälgimine.

Neerukahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) patsientidele on maksimaalne Sanoral HCT annus 20 mg / 5 mg / 12,5 mg, sest 40 mg olmesartaanmedoksomiili kasutamise kogemus selles patsientide grupis on piiratud.

Keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel on soovitatav jälgida vere kaaliumi- ja kreatiniinisaldust.

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

Maksakahjustus

Sanoral HCT-d tuleb kasutada ettevaatusega kerge maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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

Nagu kõigi kaltsiumiantagonistide puhul, pikeneb maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ka amlodipiini poolväärtusaeg ja annustamissoovitusi ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu tuleb Sanoral HCT kasutamisega nendel patsientidel olla ettevaatlik. Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustuse korral ei ole uuritud. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada kõige väiksemast annusest ja annust aeglaselt tiitrida.

Sanoral HCT on raske maksakahjustuse (vt lõigud 4.3 ja 5.2), kolestaasi või sapiteede obstruktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3) vastunäidustatud.

Lapsed

Sanoral HCT manustamine alla 18-aastastele lastele ei ole soovitatav ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata piisava koguse vedelikuga (st klaasitäie veega). Tabletti ei tohi närida ja seda tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

Sanoral HCT-d võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, dihüdropüridiini derivaatide või sulfonüülamiidi derivaatide (hüdroklorotiasiid on sulfonüülamiidist saadud ravim) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske neerukahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

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

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

Sanoral HCT 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).

Amlodipiini tõttu on Sanoral HCT vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk);
- raske hüpotensioon;
- südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (näiteks raske aordiklapi stenoos);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüповoleemia või vähenenud naatriumisisaldusega patsiendid

Sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimest annust, võib tekkida patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, soola piirava dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel. Enne ravi alustamist Sanoral HCT-ga tuleb selline seisund korrigeerida või alustada ravi hoolika arstliku järelevalve all.

Muud seisundid, millega kaasneb reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi stimulatsioon

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad põhiliselt reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või neeruhaigusega patsiendid, sealhulgas neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi teiste seda süsteemi mõjustavate ravimitega seotud 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 reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjustavate ravimiga, esineb risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

Neerukahjustus ja neerutrantsplaatatsioon

Kui Sanoral HCT-d kasutatakse neerufunktsiooni häirega patsiendil, tuleb perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisaldust.

Sanoral HCT kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib seoses tiasiiddiureetikumide kasutamisega esineda asoteemiat.

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

Puuduvad kogemused Sanoral HCT manustamisega hiljuti siiratud neeru või neerupuudulikkuse lõppstaadiumis patsientidel (st kreatiniini kliirens on < 12 ml/min).

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 järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Maksakahjustus

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

Peale selle võivad väikesed vee ja elektrolüütide tasakaalu muutused ravi ajal tiasiiddiureetikumidega põhjustada maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel maksakoomat või maksahaiguse progresseerumist. Sanoral HCT-d tuleb kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega.

Keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei tohi olmesartaanmedoksomiili annus ületada 20 mg (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada annustamisvahemiku väiksemast otsast ning ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel.

Sanoral HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega, kolestaasi või sapiteede obstruktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Et Sanoral HCT sisaldab amlodipiini, tuleb nagu teistegi vasodilataatorite puhul ravida erilise ettevaatusega patsiente, kellel on aordi- või mitraalklapi stenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt hüpertensioonivastastele ravimitele, mille toime pärssib reniini-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata sellistel patsientidel Sanoral HCT-d kasutada.

Toimed ainevahetusele ja endokriinsüsteemile

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

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

Mõnedel tiasiiddiureetikume saavatel patsientidel võib esineda hüperurikeemiat või avalduda podagra.

Elektrolüütide tasakaalu häired

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

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

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

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

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

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada perioodilist ja kerget kaltsiumisisalduse suurenemist seerumis ka kaltsiumi teadaolevate ainevahetushäirete puudumisel. Hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi tunnus. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni kontrollimist tuleb tiasiidide manustamise lõpetada.

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

Kuuma ilmaga võib tursetega patsientidel esineda lahjendushüponatreemiat.

Liitium

Nagu teiste angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, ei ole ka Sanoral HCT koosmanustamine liitiumiga soovitatav (vt lõik 4.5).

Südamepuudulikkus

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad eelsoodumusega isikutel tekkida muutused neerufunktsioonis.

Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemist, võib ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi antagonistiga põhjustada oliguuriat ja/või süvenevat asoteemiat ning (harva) ägedat neerupuudulikkust ja/või surma.

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

Tsöliaakia-sarnane enteropaatia

Väga harvadel juhtudel on teatatud pärast mõne kuu kuni aastatepikkust olmesartaani kasutamist rasket, kroonilisest kõhulahtisusest koos olulise kehakaalu langusega, mis on tingitud arvatavasti lokaliseeritud hilinenud ülitundlikkuse reaktsioonist. Patsientide soole biopsia on sageli näidanud hattude atroofiat. Kui ravi ajal olmesartaaniga tekivad patsiendil 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.

Äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid, so sulfoonamiid, võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägedalt algav nägemisteravuse langus või valu silmades, mis tavaliselt tekib tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb 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 (vt lõik 4.8).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi raseduse ajal alustada. Välja arvatud juhul, kui ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Sanoral HCT ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ega alla 18-aastastel noorukitel.

Eakad

Eakatel peab annust suurendama ettevaatlikult (vt lõik 5.2)

Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud fotosensitiivsete reaktsioonide tekkimist (vt lõik 4.8). Kui fotosensitiivne reaktsioon tekib ravi ajal, on soovitatav ravi katkestada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav kaitsta katmata kehaosi otsese päikesekiirguse või kunstliku UVA kiirguse eest.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-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).

Muud

Nagu kõikide teiste antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ekstreemne vererõhu langetamine südame isheemiatõve või isheemilise tserebrovaskulaarse haigusega patsiendil tekitada südamelihase infarkti või insuldi.

Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes võivad esineda patsientidel, kellel esineb või ei esine anamneesis allergia või bronhiaalastma, kuid tõenäolisemalt patsientidel, kellel esinevad need seisundid anamneesis.

Seoses tiasiiddiureetikumide kasutamisega on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse süvenemisest või ägenemisest.

Nagu teiste angiotensiin II retseptori antagonistide puhul, on olmesartaani vererõhku langetav toime mustanahalistel väiksem kui mitte-mustanahalistel, kuid sellist toimet ei registreeritud ühes kolmest Sanoral HCT kliinilises uuringus, kuhu olid kaasatud mustanahalised patsiendid (30%), vt ka lõik 5.1.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalikud koostoimed, mis on seotud Sanoral HCT kombinatsioonraviga

Koosmanustamine ei ole soovitatav

Liitium

On teatatud mööduvast liitiumisisalduse suurenemisest seerumis ja toksilisusest, kui liitiumi manustati koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ning harva ka angiotensiin II antagonistidega. Peale selle vähendavad tiasiidid liitiumi renaalset kliirensit ja selle tagajärjel võib suureneva liitiumi toksilisuse risk. Seetõttu ei ole Sanoral HCT ja liitiumi koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4). Kui sellise kombinatsiooni kasutamine on siiski vajalik, soovitatakse liitiumitaset seerumis hoolikalt jälgida.

Kooskasutamine ettevaatusega

Baklofeen

Võib esineda hüpertensioonivastase toime tugevnemine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA)

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

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

Kooskasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Amifostiin

Võib esineda hüpertensioonivastase toime tugevnemine.

Teised hüpertensioonivastased ained

Sanoral HCT vererõhku langetavat toimet saab suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegse kasutamisega.

Alkohol, barbituraadid, narkootikumid või antidepressandid

Võib tekkida ortostaatiline hüpotensioon.

Võimalikud koostoimed, mis on seotud olmesartaanmedoksomiiliga

Koosmanustamine ei ole soovitatav

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 monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid

Kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumiasendajate, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (näiteks hepariin, AKE inhibiitorid) kasutamine võib suurendada vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4). Kui kaaliumi ainevahetust mõjutavaid ravimeid kasutatakse kombinatsioonis Sanoral HCT-ga, on soovitatav ravi ajal regulaarselt jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Lisateave

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).

Ravi järel antatsiididega (alumiiniummagneesiumhüdroksiid) tekib kerge olmesartaani biosaadavuse vähenemine.

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

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

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

Võimalikud koostoimed, mis on seotud amlodipiiniga

Kooskasutamine ettevaatusega

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ravimid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib suurendada oluliselt amlodipiini plasmakontsentratsiooni. Kliiniliselt võib farmakokineetiline muutus enam väljenduda eakatel. Suureneb hüpotensiooni oht. Soovitatav on patsientide tähelepanelik jälgimine ja vajadusel annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

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

Amlodipiini kasutamine koos greipfruudiga või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, sest amlodipiini biosaadavus võib mõnedel patsientidel suureneada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): loomkatsed on näidanud verapamiili ja intravenoosse dantroleeni kasutamise järel letaalset vatsakeste fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit seoses hüperkaleemiaga. Hüperkaleemia ohu tõttu on soovitatav patsientidel, kellel on soodumus maliigse hüpertermia tekkeks, maliigse hüpertermia raviks vältida kaltsiumikanali blokaatorite (nagu amlodipiin) kooskasutamist..

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime suurendab teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavat toimet.

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

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

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel esineb veres takroliimuse sisalduse suurenemise risk. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiini saavatel patsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Tsüklosporiin: prospektiivses uuringus neerusiirdamispatientidel täheldati tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni suurenemist keskmiselt 40%, kui samaaegselt tarvitati amlodipiini. Sanoral HCT ja tsüklosporiini koosmanustamine võib suurendada tsüklosporiiniga kokkupuudet. Samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda tsüklosporiinisalduse jälgimist ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

Võimalikud koostoimed, mis on seotud hüdroklorotiasiidiga

Koosmanustamine ei ole soovitatav

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid

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

Kooskasutamine ettevaatusega

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad suurendada seerumi kaltsiumisisaldust vähenenud ekskretsiooni tõttu. Kui on vaja ordineerida kaltsiumi sisaldavaid toidulisandeid, tuleb jälgida kaltsiumitaset seerumis ja kaltsiumi annust vastavalt kohandada.

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Anioonsete ionivahetusvaikude manulus halvendab hüdroklorotiasiidi imendumist.

Digitaalsete glükosiidid

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire seerumis

Kui Sanoral HCT-d manustatakse koos ravimitega, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire seerumis (nt digitaalsete glükosiidid ja antiarütmikumid) ja *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekitavate järgmiste ravimitega (sealhulgas mõned antiarütmikumid), soovitatakse perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumisisaldust ning EKG-d, sest hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekkimist soodustav tegur:

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

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate müorelaksantide toimet.

Antikolinergilised ained (nt atropiin, biperideen)

Suureneb tiasiiddiureetikumide biosaadavus seedetraktimotoorika ja mao tühjenemiskiiruse vähenemise tõttu.

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ravimid 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 kasutamisega seotud võimalikust funktsionaalsest neerupuudulikkusest.

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemiline toime võib tiasiidide mõjul tugevneda.

Katehhoolamiinid (nt noradrenaliin)

Katehhoolamiinide toime võib nõrgeneda.

Podagra ravis kasutatavad ravimid (probenetsiid, sulfiinpirasoon 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 tekkimist allopurinooli suhtes.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini põhjustatud kõrvaltoimete tekkeriski.

Tsütotoksilised ained (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

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

Salitsülaadid

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

Metüüldopa

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

Tsüklosporiin

Samaaegne ravi tsüklosporiiniga võib suurendada hüperurikeemia ja podagraadsete tüsistuste tekkeriski.

Tetratsükliinid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Olmesartaanmedoksomiil

Angiotensiin II retseptori antagonistide (AIIRA) kasutamine ei ole raseduse esimese trimestri ajal soovitatav (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole olnud veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori inhibiitoritega, võivad samasugused riskid selle ravimiklassi jaoks olemas olla. Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA-ga ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistiga kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimesele fetotoksiline (põhjustab neerutalitluse häireid, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ja põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3).

Kui kokkupuude AIIRA-dega on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav ultraheliuuring neerudest ja koljust.

Lapsi, kelle emad on raseduse ajal võtnud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, gestatsioonhüpertensiooni ega preeklampsia raviks plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni ohu tõttu ilma soodsa toimetega haiguskulu suhtes. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvad juhud, kui ükski teine ravi ei ole võimalik.

Amlodipiin

Piiratud kogemused kasutamisest raseduse ajal ei ole näidanud amlodipiini ega teiste kaltsiumi antagonistide kahjulikku toimet loote tervisele. Siiski võib esineda risk pikaajaliseks sünnituseks.

Imetamine

Sanoral HCT kasutamine ei ole imetamise ajal soovitatav ja tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, millel on teadaolev ohutusprofiil kasutamiseks imetamise ajal, eriti juhul, kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga. Olmesartaan eritub lakteerivate rottide piima, kuid ei ole teada, kas olmesartaan eritub inimese rinnapiima.

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

Hüdroklorotiasiid eritub väheses koguses inimese rinnapiima. Tiasiidide suured annused põhjustavad tugevat diureesi ja võivad vähendada rinnapiima produktsiooni.

Sanoral HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Sanoral HCT-d kasutatakse imetamise ajal, peavad annused olema nii väikesed kui võimalik.

Fertiilsus

Mõnedel patsientidel, keda on ravitud kaltsiumikanali blokaatoritega, on teatatud spermatoosoidide pea pöörduvatest biokeemilistest muutustest.

Kliinilised andmed amlodipiini võimalikust toimest viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Kuid tuleb meeles pidada, et mõnikord võib hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel esineda pearinglust, peavalu, iiveldust ja väsimust ning nimetatud sümptomid võivad muuta reaktsioonikiirust. Soovitatav on olla ettevaatlik, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Sanoral HCT ohutust on uuritud kliinilises uuringus 7826 patsiendiga, kes tarvitasid olmesartaanmedoksomiili ning amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni.

Sanoral HCT ning üksikkomponentide olmesartaanmedoksomiili, amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest, turuletulekujärjestest ohutusuuringutest ja spontaansetest teatistest on toodud tabelis 1, põhinedes üksikkomponentide teadaolevale ohutusprofiilile.

Kõige sagedamad Sanoral HCT kõrvaltoimed on perifeerne turse, peavalu ja pearinglus.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud alljärgnevat 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)

Tabel 1: Sanoral HCT ja üksikkomponentide kõrvaltoimete kokkuvõttev tabel

| MedDRA Organsüsteemide klass | Kõrvaltoimed | Sagedus | | | |
|---|--|----------------|------------------|------------|------------------------|
| | | Sanoral HCT | Olme- sartaan | Amlodipiin | Hüdro- klorotiasiid |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Ülemiste hingamisteede infektsioonid | Sage | | | |
| | Nasofarüüngiit | Sage | | | |
| | Kuseteede infektsioonid | Sage | Sage | | |
| | Sialoadeniit | | | | Harv |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid) | Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) | | | | Teadmata |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Leukopeenia | | | Väga harv | Harv |
| | Trombotsütopeenia | | Aeg-ajalt | Väga harv | Harv |
| | Luuüdi depressioon | | | | Harv |
| | Neutropeenia/Agranulotsütoos | | | | Harv |
| | Hemolüütiline aneemia | | | | Harv |
| | Aplastiline aneemia | | | | Harv |
| Immuunsüsteemi häired | Anafülaktilised reaktsioonid | | Aeg-ajalt | | |
| | Ravimite ülitundlikkus | | | Väga harv | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüperkaleemia | Aeg-ajalt | Harv | | |
| | Hüpokaleemia | Aeg-ajalt | | | Sage |
| | Anoreksia | | | | Aeg-ajalt |
| | Glükosuuria | | | | Sage |
| | Hüperkaltseemia | | | | Sage |
| | Hüperglükeemia | | | Väga harv | Sage |
| | Hüpomagneseemia | | | | Sage |
| | Hüponatreemia | | | | Sage |
| | Hüpokloreemia | | | | Sage |
| | Hüpertriglütserideemia | | Sage | | Väga sage |
| | Hüperkolesterineemia | | | | Väga sage |
| | Hüperurikeemia | | Sage | | Väga sage |
| | Hüpokloreemiline alkaloos | | | | Väga harv |
| | Hüperamülaseemia | | | | Sage |
| Psühhiaatrilised häired | Segasusseisund | | | Harv | Sage |
| | Depressioon | | | Aeg-ajalt | Harv |
| | Apaatia | | | | Harv |
| | Ärritatus | | | Aeg-ajalt | |
| | Rahutus | | | | Harv |
| | Meeleolu muutused (sh ärevus) | | | Aeg-ajalt | |
| | Unehäired (sh unetus) | | | Aeg-ajalt | Harv |
| Närvisüsteemi | Peeringlus | Sage | Sage | Sage | Sage |

| | | | | | |
|--|--|-----------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| häired | Peavalu | Sage | Sage | Sage | Harv |
| | Posturaalne pearinglus | Aeg-ajalt | | | |
| | Presüünkoop | Aeg-ajalt | | | |
| | Maitsetundlikkuse häired | | | Aeg-ajalt | |
| | Hüpertoonია | | | Väga harv | |
| | Hüpesteesia | | | Aeg-ajalt | |
| | Paresteesia | | | Aeg-ajalt | Harv |
| | Perifeerne neuropaatia | | | Väga harv | |
| | Unisus | | | Sage | |
| | Sünkoop | | | Aeg-ajalt | |
| | Krambid | | | | Harv |
| | Söögiisu kaotus | | | | Aeg-ajalt |
| | Treemor | | | Aeg-ajalt | |
| | Ekstrapüramidaalhäired | | | Teadmata | |
| Silma kahjustused | Nägemise häired (sh diploopia, hägune nägemine) | | | Sage | Harv |
| | Vähenenud pisaravool | | | | Harv |
| | Müopia süvenemine | | | | Aeg-ajalt |
| | Ksantopsia | | | | Harv |
| | Äge müopia, äge suletudnurga glaukoom (vt. lõik 4.4) | | | | Teadmata |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Peapööritus (vertigo) | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | | Harv |
| | Tinnitus | | | Aeg-ajalt | |
| Südame häired | Südamepekslemine | Sage | | Sage | |
| | Tahhükardia | Aeg-ajalt | | | |
| | Müokardiinfarkt | | | Väga harv | |
| | Rütmihäired (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja vatsakeste virvendus) | | | Aeg-ajalt | Harv |
| | Stenokardia | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt (sh stenokardia süvenemine) | |
| Vaskulaarsed häired | Hüpotensioon | Sage | Harv | Aeg-ajalt | |
| | Nahaõhetus | Aeg-ajalt | | Sage | |
| | Ortostaatiline hüpotensioon | | | | Aeg-ajalt |
| | Vaskuliit (sh nekrotiseeriv angiit) | | | Väga harv | Harv |
| | Tromboos | | | | Harv |
| | Embolism | | | | Harv |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Köha | Aeg-ajalt | Sage | Aeg-ajalt | |
| | Bronhiit | | Sage | | |
| | Düspnoe | | | Sage | Harv |
| | Farüngiit | | Sage | | |
| | Nohu | | Sage | Aeg-ajalt | |
| | Äge interstitsiaalne pneumoonia | | | | Harv |

| | | | | | |
|----------------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Respiratoorne distress | | | | Aeg-ajalt |
| | Kopsuturse | | | | Harv |
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus | Sage | Sage | | Sage |
| | Iiveldus | Sage | Sage | Sage | Sage |
| | Kõhukinnisus | Sage | | | Sage |
| | Suukuivus | Aeg-ajalt | | Aeg-ajalt | |
| | Kõhuvalu | | Sage | Sage | Sage |
| | Muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus) | | | Sage | |
| | Meteorism | | | | Sage |
| | Düspepsia | | Sage | Sage | |
| | Gastriit | | | Väga harv | |
| | Maoärritus | | | | Sage |
| | Gastroenteriit | | Sage | | |
| | Igemete hüperplaasia | | | Väga harv | |
| | Paralüütiline iileus | | | | Väga harv |
| | Pankreatiit | | | Väga harv | Harv |
| | Oksendamine | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | Sage |
| | Tsöliaakia-sarnane enteropaatia (vt lõik 4.4) | | Väga harv | | |
| Maksa- ja sapiteede häired | Hepatiit | | | Väga harv | |
| | Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline ikterus) | | | Väga harv | Harv |
| | Äge koletsüstiit | | | | Harv |
| Naha- ja nahaaluskoe kahjustused | Alopeetsia | | | Aeg-ajalt | |
| | Angioödeem | | Harv | Väga harv | |
| | Allergiline dermatiit | | Aeg-ajalt | | |
| | Multiformne erüteem | | | Väga harv | |
| | Erüteem | | | | Aeg-ajalt |
| | Erütematoosne luupus erütemi-sarnased reaktsioonid | | | | Harv |
| | Eksanteem | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | |
| | Eksfoliatiivne dermatiit | | | Väga harv | |
| | Hüperhidroos | | | Aeg-ajalt | |
| | Valgustundlikkuse reaktsioonid | | | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Sügelus | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Purpur | | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Quincke ödeem | | | Väga harv | |
| | Lööve | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Erütematoosse luupuse reaktivatsioon | | | | Harv |
| | Toksiline epidermaalne nekrolüüs | | | Teadmata | Harv |
| | Naha värvuse muutus | | | Aeg-ajalt | |
| | Stevensi-Johnsoni sündroom | | | Väga harv | |
| | Urtikaaria | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |

| | | | | | |
|---|---|-----------|-----------|---|-----------|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Lihasspasmid | Sage | Harv | Sage | |
| | Liigeste turse | Sage | | | |
| | Lihasnõrkus | Aeg-ajalt | | | Harv |
| | Pahkluude turse | | | Sage | |
| | Artralgia | | | Aeg-ajalt | |
| | Artriit | | Sage | | |
| | Seljavalu | | Sage | Aeg-ajalt | |
| | Parees | | | | Harv |
| | Müalgia | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | |
| | Skeletivalu | | Sage | | |
| Neerude ja kuseteede häired | Pollakisuuria | Sage | | | |
| | Suurenendunud urineerimissagedus | | | Aeg-ajalt | |
| | Äge neerupuudulikkus | | Harv | | |
| | Hematuuria | | Sage | | |
| | Urineerimishäired | | | Aeg-ajalt | |
| | Öine urineerimine | | | Aeg-ajalt | |
| | Interstitsiaalne nefriit | | | | Harv |
| | Neerupuudulikkus | | Harv | | Harv |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Ereksioonihäired | Aeg-ajalt | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Günekomastia | | | Aeg-ajalt | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia | Sage | Aeg-ajalt | Sage | |
| | Perifeerne turse | Sage | Sage | | |
| | Väsimus | Sage | Sage | Sage | |
| | Valu rinnas | | Sage | Aeg-ajalt | |
| | Palavik | | | | Harv |
| | Gripi-laadsed sümptomid | | Sage | | |
| | Letargia | | Harv | | |
| | Halb enesetunne | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | |
| | Turse | | | Väga sage | |
| | Valu | | Sage | Aeg-ajalt | |
| | Näo turse | | Aeg-ajalt | | |
| Uuringud | Vere kreatiniinisalduse tõus | Sage | Harv | | Sage |
| | Vere ureasisalduse tõus | Sage | Sage | | Sage |
| | Vere kusi happesisalduse tõus | Sage | | | |
| | Vere kaaliumisisalduse tõus | Aeg-ajalt | | | |
| | Gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus | Aeg-ajalt | | | |
| | Alaniinaminotransferaasi sisalduse tõus | Aeg-ajalt | | | |
| | Aspartaataminotransferaasi sisalduse tõus | Aeg-ajalt | | | |
| | Maksaensüümide aktiivsuse tõus | | Sage | Väga harv (enamasti kooskõlas kolestaasiga) | |

| | | | | | |
|--|--|--|------|-----------|--|
| | Vere kreatiniinfosfokinaasi sisalduse tõus | | Sage | | |
| | Kehakaalu vähenemine | | | Aeg-ajalt | |
| | Kehakaalu suurenemine | | | Aeg-ajalt | |

Teatatud on üksikutest rabdomüolüüsi juhtudest, mis on ajaliselt seotud angiotensiin II retseptori blokaatorite kasutamisega. Amlodipiiniga ravitud patsientidel on teatatud ekstrapüramidaalse sündroomi üksikjuhtudest.

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).

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

| Tabel 2. Olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini kombinatsioonravi | | |
|--|----------------|------------------------|
| Organsüsteemi klass | Sagedus | Kõrvaltoimed |
| Immuunsüsteemi häired | Harv | Ülitundlikkus |
| Seedetrakti häired | Aeg-ajalt | Ülakõhuvalu |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Aeg-ajalt | Vähenenud seksuaaltung |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Sage | Tursed |
| | Aeg-ajalt | Letargia |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Aeg-ajalt | Valu jäsemetes |

Allpool on toodud kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes või turuletuleku järel fikseeritud annusekombinatsiooniga olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kooskasutamisel ning mida ei ole kirjeldatud Sanoral HCT, olmesartaanmedoksomiili monoterapia ega amlodipiini monoterapia korral või millest on teatatud suurema sagedusega kahte toimeainet sisaldava preparaadi kasutamisel (tabel 3).

| Tabel 3. Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi | | |
|---|----------------|--|
| Organsüsteemi klass | Sagedus | Kõrvaltoimed |
| Närvisüsteemi häired | Harv | Teadvuse häired (näiteks teadvuskadu) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Aeg-ajalt | Ekseem |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Aeg-ajalt | Valu jäsemetes |
| Uuringud | Harv | Hemoglobiini ja hematokriti keskmiste väärtuste vähenemine |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Sanoral HCT soovitatav maksimaalne annus on 40 mg / 10 mg / 25 mg ööpäevas. Sanoral HCT üleannustamise juhtudest inimestel ei ole teatatud. Kõige tõenäolisem Sanoral HCT üleannustamise toime on hüpotensioon.

Olmesartaanmedoksomiili kõige tõenäolisemad üleannustamise toimed on hüpotensioon ja tahhükardia, bradükardia võib tekkida parasümpaatilise (vagaalse) stimulatsiooni korral.

Amlodipiini üleannustamine võib viia olulise perifeerse vasodilatatsiooni tekkele koos väljendunud hüpotensiooni ja võimaliku reflekstahhükardiaga. Kirjeldatud on väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas šokki ning surma.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähenemine (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja dehüdratatsioon, mis tuleneb ülemäärasest diureesist.

Üleannustamise kõige tavalisemad sümptomid on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või süvendada südamearütmiaid, mis on seotud samaaegse digitaalseglükosiidide või teatud arütmiaavastaste ravimite kasutamisega.

Ravi

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

Kui üleannustamisest ei ole möödas palju aega, võib kaaluda maoloputust. Aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni 2 tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Sanoral HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulist hüpotensiooni tuleb ravida kardiovaskulaarsüsteemi aktiivse toetava raviga, sealhulgas jälgida südame- ja kopsufunktsiooni, tõsta jäsemed kehast kõrgemale ning tagada piisav vedelikuasendus ja uriinikogus. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib vastunäidustuste puudumisel kasulikuks osutada vasokonstriktorite tarvitamine. Kaltsiumglükonaadi kasutamine intravenoosselt võib aidata kaasa kaltsiumikanali blokaadi likvideerimisele.

Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiniinitaset seerumis. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient panna selili asendisse ning manustada kiiresti soolalahust ja plasmaasendajaid.

Seoses sellega, et amlodipiin seondub tihedalt plasmavalkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu. Olmesartaani ja hüdroklorotiasiidi dialüüsivõime ei ole teada.

Ei ole uuritud, millisel määral on võimalik olmesartaani ja hüdroklorotiasiidi hemodialüüsi abil verest eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid, kaltsiumikanali blokaatorid ja diureetikumid.
ATC-kood: C09DX03

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

Olmesartaanmedoksomiil on suukaudselt toimiv, selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Angiotensiin II on reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi tähtsaim vasoaktiivne hormoon ja see mängib olulist osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II toimed hõlmavad vasokonstriksiooni, aldosterooni sünteesi ja vabanemise stimulatsiooni, südame stimulatsiooni ning naatriumi tagasiimendumist neerutorkestes. Olmesartaan pärsib angiotensiin II vasokonstriktorset ja aldosterooni sekretsiooni stimuleerivat toimet, takistades selle seondumist AT₁-retseptoriga kudedes, sealhulgas silelihaskoes ja neerupealistes. Olmesartaani toime ei sõltu angiotensiin II sünteesiteest ega -

allikast. Angiotensiin II (AT₁) retseptorite selektiivne antagoniseerimine olmesartaani poolt põhjustab reniinitaseme ning angiotensiin I ja II kontsentratsiooni tõusu plasmas ning langetab mõningal määral aldosterooni kontsentratsiooni plasmas.

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

Olmestaanmedoksomiili manustamine üks kord ööpäevas langetab tõhusalt ja ühtlaselt vererõhku kogu 24-tunnisel annuste manustamise vahelisel ajal. Üks kord ööpäevas manustatuna langeb vererõhk sama tõhusalt kui manustamisel kaks korda ööpäevas sama suure ööpäeva annuse kasutamisel.

Pideva ravi korral saavutatakse maksimaalne vererõhu langus 8 nädalat kestnud ravi järel, kuigi suurem osa vererõhku langetavast toimest realiseerub juba kahe esimese ravinädala jooksul.

Olmestaanmedoksomiili 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 (*Olmestaan 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%)).

Sanoral HCT amlodipiinkomponent on kaltsiumikanali blokaator mis inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu potentsiaalselt tundlike L-tüüpi kanalite kaudu südames ja silelihastes. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui ka mitte-dihidropüridiini sidumiskohtadele. Amlodipiin on suhteliselt selektiivne veresoonte suhtes, kusjuures suurem toime on vaskulaarsetele silelihastele kui südamelihase rakkudele. Amlodipiini antihüpertensiivne

toime realiseerub otsese arterite silelihaste lõõgastava toime vahendusel, mis viib perifeerse resistentsuse vähenemisele ja seeläbi ka vererõhu langusele.

Hüpertensiooni korral põhjustab amlodipiin annusest sõltuva pikaajalise arteriaalse vererõhu languse. Ei ole andmeid esimese annuse manustamise järel tekkinud hüpotensiooni, pikaajalisest ravist tingitud tahhüfülaksia või pärast ravi äkilist katkestamist tagasilöögiefektina tekkinud vererõhu tõusu kohta. Hüpertensiooniga patsientidele manustatud raviannuses amlodipiin tekitab efektiivse vererõhu languse pikali-, istuvas ja püstiasendis. Amlodipiini krooniline kasutamine ei ole seotud südame löögisageduse ega plasma katehoolamiinide taseme olulise muutusega. Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähendab raviannuses amlodipiin neeru veresoonte resistentsust ning suurendab glomerulaarfiltratsiooni kiirust ja efektiivset plasmavoolutust neerudes, ilma et muutuks filtratsioonifraktsioon või proteiinuuria.

Hemodünaamilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ja NYHA II...IV astme südamepuudulikkusega patsientide füüsilise koormuse analüüs kliinilistes uuringutes on näidanud, et amlodipiin ei põhjusta kliinilise seisundi halvenemist, arvestades koormustaluvust, südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni suurust ja kliinilisi sümptomeid.

Platseebokontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud selleks, et uurida patsiente, kellel esines NYHA III...IV klassi südamepuudulikkus ning kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega patsientidel suremuse ega haigestumise riski.

NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega, kuid ilma isheemiatõve sümptomiteta patsientidel läbi viidud platseebokontrollitud pikaajalise amlodipiiniuuringu (PRAISE-2) jälgimisel selgus, et stabiilsete AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide annuste korral ei omanud amlodipiin toimet kardiovaskulaarsele ega üldisele suremusele. Samas patsientide grupis seostus amlodipiini kasutamine sagenenud kopsuturse esinemisega, kusjuures südamepuudulikkuse dekompenatsioon ei olnud sagedam kui platseebogrupis.

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

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

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

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide hüpertensioonivastase toime mehhanismi ei tunta täielikult. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumist neerutorukestes, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasma mahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust ja suurendab aldosterooni sekretsiooni, suurendades samal ajal kaaliumi ja bikarbonaatide kadu uriiniga ning põhjustades seerumi kaaliumitaseme

langust. Reniini ja aldosterooni omavahelist seost vahendab angiotensiin II ja seetõttu aitab angiotensiin II retseptori antagonistiga koosmanustamine kõrvaldada tiasiiddiureetikumide manustamisest põhjustatud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiidi toimel algab diurees ligikaudu 2 tunni pärast ja maksimaalne toime saabub ligikaudu 4 tunni jooksul pärast manustamist, toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

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

Kliiniliste uuringute tulemused

12 nädalat kestnud topeltpimedas randomiseeritud paralleelrühmaga uuringus osales 2492 patsienti (kellest 67% olid europiidid), keda raviti preparaadiga Sanoral HCT 40 mg / 10 mg / 25 mg. Patsientidel saavutati suurem süstoolse ja diastoolse vererõhu langus kui vastavate kaksikkombinatsioonide (olmesartaanmedoksomiil 40 mg + amlodipiin 10 mg, olmesartaanmedoksomiil 40 mg + hüdroklorotiasiid 25 mg ja amlodipiin 10 mg + hüdroklorotiasiid 25 mg) kasutamisel.

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

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

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

Sanoral HCT-l oli vastava kahte toimeainet sisaldava preparaadiga võrreldes täiendav vererõhu langus istuvas asendis vahemikus $-1,3...-1,9$ mmHg diastoolse ja $-2,7...-4,9$ mmHg süstoolse vererõhu puhul.

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

Randomiseeritud topeltpimedas täiendavas uuringus 808 patsiendil (99,9% europiidid), kellel 8-nädalase kaksikkombinatsiooniga (olmesartaanmedoksomiil 40 mg + amlodipiin 10 mg) ei saavutatud adekvaatset kontrolli, langes Sanoral HCT 40 mg / 10 mg / 12,5 mg teostatud raviga vererõhk $-1,8/-1,0$ mmHg ning statistiliselt oluline vererõhu langus $-3,6/-2,8$ mmHg toimus Sanoral HCT 40 mg / 10 mg / 25 mg teostatud raviga võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kaksikkombinatsiooniga. Ravi Sanoral HCT 40 mg / 10 mg / 25 mg kolmikkombinatsiooniga tõi kaasa statistiliselt oluliselt suurema protsentuaalse patsientide hulga, kes saavutasid vererõhu eesmärkväärtused võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kaksikkombinatsiooniga (41,3% vs. 24,2%); samas kui ravi Sanoral HCT 40 mg / 10 mg / 12,5 mg kolmikkombinatsiooniga tõi kaasa ka arvuliselt suurema osa patsiente, kes saavutasid vererõhu eesmärkväärtused võrreldes 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 10 mg amlodipiini kaksikkombinatsiooniga (29,5% vs. 24,2%) nendel patsientidel, kellel kaksikkombinatsiooniga ei saavutatud adekvaatset kontrolli.

Sanoral HCT antihüpertensiivne toime oli sarnane sõltumata vanusest ja soost, samuti nendel patsientidel, kellel esines diabeet või mitte.

Muu teave

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste 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 tõsisest 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 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud kogunisse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi 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

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

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

Olmesartaanmedoksomiil

Imendumine ja jaotumine

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktis imendumise ajal muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esinevate esteraaside toimel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks olmesartaaniks. Plasmas ega eritistes ei ole tuvastatud muutumatul kujul olmesartaanmedoksomiili ega külgahela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus tablettidest oli 25,6%.

Olmesartaani 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.

Olmესartaan 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. Keskmise jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on väike (16...29 l).

Biotransformatsioon ja eritumine

Olmесartaani totaalne plasmakliirens oli tavaliselt 1,3 l/h (CV, 19%) ja see oli suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Pärast ¹⁴C-märgistatud olmesartaanmedoksomiili ühekordset suukaudset manustamist eritus 10...16% manustatud radioaktiivsusest uriiniga (suuremalt jaolt 24 tunni jooksul pärast manustamist) ja ülejäänud osa tuvastatud radioaktiivsusest eritus väljaheitega. Lähtudes 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 tsirkulatsioon on minimaalne. Et suurem osa olmesartaanist eritub sapiga, on kasutamine sapiteede obstruktsiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Olmесartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerus vahemikus 10...15 tundi pärast mitmekordset suukaudset manustamist. Tasakaalukontsentratsioon saabus 2...5-päevase annustamise 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.

Ravimi koostoimed

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).

Amlodipiin

Imendumine ja jaotumine

Terapeutiliste annuste manustamise järel imendub amlodipiin hästi ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tunni jooksul pärast ravimi võtmist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist seondub plasmavalkudega.

Amlodipiini imendumist ei mõjuta ravimi võtmine koos toiduga.

Biotransformatsioon ja eritumine

Lõplik eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja see on vastavuses annustamisega üks kord ööpäevas.

Amlodipiin metaboliseeritakse suures osas maksas inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatu kujul ja 60% metaboliitidena.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine ja jaotumine

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

Bioformatsioon ja eritumine

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

Patsientide erigrupid

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada Sanoral HCT uuringute tulemusi kõikide essentsiaalse hüpertensiooniga laste vanusegruppide kohta.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Hüpertensiooniga eakatel (65...75-aastased) patsientidel suureneb olmesartaani AUC ligikaudu 35% võrra ja väga eakatel (≥ 75 -aastased) inimestel ligikaudu 44% võrra võrreldes nooremate vanusgruppidega (vt lõik 4.2).

See võib vähemalt osaliselt olla seotud keskmise neerufunktsiooni vähenemisega selle grupi patsientidel. Eakate inimeste soovitatav annustamisrežiim on siiski sama, kuid annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.

Aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseks on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane. Eakatel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemine südame paispuudulikkusega patsientidel oli selline, nagu oli oodata patsientide uuritud vanusegrupi puhul (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus

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

Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult mitteaktiivseteks metaboliitideks. 10% ainest eritub muutumatul kujul uriiniga. Amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Nendele patsientidele võib amlodipiini manustada normaalses annuses. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg pikeneb neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Maksakahjustus

Pärast ühekordset suukaudset manustamist olid olmesartaani AUC väärtused kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 6% ja 65% suuremad võrreldes neile vastavate tervete kontrollisikutega. 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%.

Korduval manustamisel keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidele oli olmesartaani keskmine AUC ligikaudu 65% suurem kui tervetel vabatahtlikel. Olmesartaani keskmised C_{max} -i väärtused on sarnased nii maksakahjustusega kui ka tervetel isikutel. Olmesartaanmedoksomiili ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kliinilised andmed amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga piiratud. Häirunud maksafunktsiooniga patsientidel väheneb amlodipiini kliirens ja pikeneb poolväärtusaeg, mistõttu AUC suureneb ligikaudu 40...60% võrra (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt hüdroklorotiasiidi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Olmesartaanmedoksomiili/amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

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

Et üksikkomponentide ohutusprofiil on hästi teada, ei ole Sanoral HCT-ga mutageensuse, kartsinogeensuse ega reproduktiivse toksilisuse lisauuringuid läbi viidud.

Olmesartaanmedoksomiil

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottide ja koertega oli olmesartaanmedoksomiilil sarnane toime teiste AT₁ retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite toimega: vere suurenenud urea- ja kreatiniinisaldus; südamete kaalu vähenemine, vere punaliblede parameetrite muutus (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit); neerukahjustuse histoloogilised viited (neeruepiteeli regeneratiivsed kahjustused, basaalmembraani paksenemine, tuubulite laienemine). Need olmesartaanmedoksomiili farmakoloogilisest toimest tulenevad kõrvaltoimed on ilmnunud ka prekliinilistes uuringutes teiste AT₁ retseptori antagonistide ja AKE inhibiitoritega ning neid on võimalik vähendada samaaegse naatriumkloriidi manustamisega.

Nagu teiste AT₁ retseptori antagonistide puhul, suurendab olmesartaanmedoksomiil rakukultuurides kromosoomide murdusid *in vitro*, kuid mitte *in vivo*. Põhjaliku genotoksilisuse testiprogrammi koondandmete põhjal võib oletada, et kliinilises praktikas on väga ebatõenäoline, et olmesartaanil oleks genotoksilisi toimeid.

Olmesartaanmedoksomiil ei olnud kartsinogeenne rottidel ega transgeensetel hiirtel.

Rottide reproduktiivsusuuringutes ei mõjutanud olmesartaanmedoksomiil fertiilsust ega omanud teratogeenseid toimeid. Nagu teiste angiotensiin II antagonistide puhul, vähenes järglaste elulemus ning tiinuse hilises perioodis ja imetamise ajal manustamise korral esines neeruvaagna laienemist. Küülikutel fetotoksilisi toimeid ei ilmnunud.

Amlodipiin

Reproduktiivtoksilisus

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooniuuringutes on näidatud ligikaudu 50 korda suuremate kui maksimaalselt inimesele soovitatavate annuste manustamisel mg/kg kohta poegimise edasilükkumist, pikaleveninud sünnitegevust ja järglaste elulemuse vähenemist..

Toime fertiilsusele

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

Kartsinogenees ja mutagenees

Rottide ja hiirte ravimisel amlodipiiniga kahe aasta jooksul kontsentratsioonides, mis arvutatuna päevaannuse tasemele olid 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, ei ilmnunud kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele soovitatud terapeutilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda suurem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide talutud maksimaalsele annusega. Mutageensusuuringud ei näidanud ravimist tulenevaid toimeid ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* vastavalt 50 kg kaaluva patsiendi kohta.

Hüdroklorotiasiid

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

- Eelželatiniseeritud maistärklis
- Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (mikrokristalliline tselluloos ja kolloidne veevaba ränidioksiid)
- Kroskarmelloosnaatrium
- Magneesiumstearaat

Tableti kate

- Polüvinüülalkohol
- Makrogool 3350
- Talk
- Titaandioksiid (E171)
- Kollane raud(III)oksiid (E172)
- Punane raud(III)oksiid (E172) (20/5/12,5 mg, 40/10/12,5 mg, 40/10/25 mg tablettides)
- Must raud(II, III)oksiid (E172) (20/5/12,5 mg tablettides)

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

Lamineeritud polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid/alumiiniumist blisterpakend.

Pakendid sisaldavad 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 ja 10 x 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Perforeeritud üksikannusega blisterpakendid sisaldavad 10, 50 ja 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

30 cm³ HDPE pudelid polüpropüleenist lapsekindla kinnitusega, millel on sisemine tihend ja ränioksiidist geelkuivati.

Pakendis on 7 ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

60 cm³ HDPE pudelid polüpropüleenist lapsekindla kinnitusega, millel on sisemine tihend ja ränioksiidist geelkuivati.

Pakendis on 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg / 5 mg / 12,5 mg: 730411
40 mg / 5 mg / 12,5 mg: 730311
40 mg / 10 mg / 12,5 mg: 730211
40 mg / 5 mg / 25 mg: 730511
40 mg / 10 mg / 25 mg: 730111

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.12.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2018