

## 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*

Teadavaolevat 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 abianete 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 ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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  $< 30 \text{ ml/min}$ ) 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  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

##### ***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 hüpoplükeemiliste 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 (AT<sub>1</sub>) antagonismi 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. Kloriidivaegus 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 hüperparatüroidismi 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 greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, sest amlodipiini biosaadavus võib mõnedel patsientidel suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): loomkatsed on näidanud verapamiili ja intravenoosse dantroleeni kasutamise järel letaalselt 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.

#### *Digitaalise glükosiidid*

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

#### *Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire seerumis*

Kui Sanoral HCT-d manustatakse koos ravimitega, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire seerumis (nt digitaalise 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 spermatoosidide 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 spontaanestest 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	Pearinglus	Sage	Sage	Sage	Sage

häired	Peavalu	Sage	Sage	Sage	Harv
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt			
	Presüünkoop	Aeg-ajalt			
	Maitsetundlikkuse häired			Aeg-ajalt	
	Hüpertoonia			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 kusihappesisalduse 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).

<b>Tabel 2. Olmesartaanmedoksomiili ja amlodipiini kombinatsioonravi</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
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).

<b>Tabel 3. Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravi</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
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](http://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 seliliasendisse 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 AT<sub>1</sub>) 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 AT<sub>1</sub>-retseptoriga kudedes, sealhulgas silelihaskoes ja neerupealistes. Olmesartaani toime ei sõltu angiotensiin II sünteesiteest ega -

allikast. Angiotensiin II (AT<sub>1</sub>) 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.

Olmესartaanmedoksomiili 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.

Olmесartaanmedoksomiili 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 (*Olmесartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) uuringus hinnati olmesartaani toimeid renaalsetele ja kardiovaskulaarsetele ravitulemitele 577-l randomiseeritud Jaapani ja Hiina päritolu II tüüpi diabeedi ja diagnoositud nefropaatiaga patsiendil. Jälgimisperioodi vältel, mille mediaanväärtus oli 3,1 aastat, said patsiendid lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, sealhulgas AKE inhibiitorid, kas olmesartaani või platseebot.

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

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 dekompensatsioon 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 uuemaid 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 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 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.

Olmestasartaan 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*

Olmestasartaani totaalne plasmakliirens oli tavaliselt 1,3 l/h (CV, 19%) ja see oli suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Pärast <sup>14</sup>C-märgistatud olmesartaanmedoksomiili ühekordset suukaudset manustamist eritus 10...16% manustatud radioaktiivsusest uriiniga (suuremalt jaolt 24 tunni jooksul pärast manustamist) ja ülejäänud osa tuvastatud radioaktiivsusest eritus väljaheitega. Lähtudes 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).

Olmestasartaani 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 ( $\geq 75$ -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% ainet eritub muutumatul kujul uriiniga. Amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Nendele patsientidele võib amlodipiini manustada normaalses annuses. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

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 AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub> retseptori antagonistide ja AKE inhibiitoritega ning neid on võimalik vähendada samaaegse naatriumkloriidi manustamisega.

Nagu teiste AT<sub>1</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 cm<sup>3</sup> HDPE pudelid polüpropüleenist lapsekindla kinnitusega, millel on sisemine tihend ja ränioksiidist geelkuivati.

Pakendis on 7 ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

60 cm<sup>3</sup> 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