

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olsert HCT Sigillata, 20 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsert HCT Sigillata, 20 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsert HCT Sigillata, 40 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Olsert HCT Sigillata, 40 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 20 mg/12,5 mg tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Üks 20 mg/25 mg tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
Üks 40 mg/12,5 mg tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Üks 40 mg/25 mg tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Olsesartanum medoxomilum, hydrochlorothiazidum*

Ainult 20 mg/12,5 mg tabletid

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 139,94 mg laktoosmonohüdraati ja 0,003 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

Ainult 20 mg/25 mg tabletid

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 127,44 mg laktoosmonohüdraati.

Ainult 40 mg/12,5 mg tabletid

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 292,37 mg laktoosmonohüdraati ja 0,007 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

Ainult 40 mg/25 mg tabletid

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 279,87 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Olsert HCT Sigillata, 20 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ümmargused, kaksikkumerad, diameetriga 8,5 mm ning sisse pressitud märgistusega „OH 21“ühel küljel.

Olsert HCT Sigillata, 20 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused, kaksikkumerad, diameetriga 8,5 mm ning sisse pressitud märgistusega „OH 22“ühel küljel.

Olsert HCT Sigillata, 40 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad, mõõtudega 15 x 7 mm ning sisse pressitud märgistusega „OH 41“ühel küljel. Olsert HCT Sigillata, 40 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed, kaksikkumerad, mõõtudega 15 x 7 mm ning sisse pressitud märgistusega „OH 42“ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid ei ole ette nähtud ravi alustamiseks, vaid sobivad patsientidele, kelle vererõhk ei ole 20 mg olmesartaanmedoksomiiliga piisavalt alanenud. Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg manustatakse üks kord ööpäevas, sõltumata toiduaegadest.

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleviimist monoterapialt 20 mg olmesartaanmedoksomiiliga fikseeritud annusega kombineeritud preparaadile, võttes arvesse, et olmesartaanmedoksomiili antihüpertensiivse toime maksimum avaldub ligikaudu 8 nädalat pärast ravi algust (vt lõik 5.1). Soovitav on üksikkomponentide annuse tiitrimine.

Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt alanenud ainult 20 mg olmesartaanmedoksomiili monoterapiaga.

Olsert HCT Sigillata 20 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid ei ole ette nähtud ravi alustamiseks, vaid sobivad patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt alanenud ainult 20 mg olmesartaanmedoksomiili manustamisega. Olsert HCT Sigillata'i manustatakse üks kord ööpäevas kas koos toiduga või ilma.

Kui kliiniliselt on näidustatud, võib kaaluda kohest üleminekut 20 mg olmesartaanmedoksomiili monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile, võttes arvesse, et olmesartaanmedoksomiili maksimaalne hüpertensioonivastane toime ilmneb ligikaudu 8 nädalat pärast ravi alustamist (vt lõik 5.1). Soovitav on üksikkomponentide tiitrimine:

Olsert HCT Sigillata 20 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole piisavalt alanenud Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg-ga.

Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg soovitav annus on 1 tablett ööpäevas.

Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei alane piisavalt ainult 40 mg olmesartaanmedoksomiiliga.

Mugavama kasutamise huvides võivad olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena kasutavad patsiendid vahetada ravi Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg tablettide vastu, mis sisaldavad samas annuses kahte toimeainet.

Olsert HCT Sigillata 40 mg/25 mg soovitav annus on 1 tablett ööpäevas.

Olsert HCT Sigillata 40 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei alane piisavalt ainult Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg-ga.

Mugavama kasutamise huvides võivad olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi eraldi tablettidena kasutavad patsiendid vahetada ravi Olsert HCT Sigillata 40 mg/25 mg tablettide vastu, mis sisaldavad samas annuses kahte toimeainet.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatel patsientidel soovitatakse kasutada sama annusekombinatsiooni kui täiskasvanutel.

Ainult Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta
Vererõhku tuleb hoolikalt jälgida.

Neerukahjustus

Ainult Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kohta

Kui Olsert HCT Sigillata't kasutavad kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) patsiendid, on soovitav neerufunktsiooni perioodiliselt kontrollida (vt lõik 4.4). Olsert HCT Sigillata on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

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

Ainult Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta
Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg on kõikide neerufunktsioonihäirete staadiumite korral vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Ainult Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kohta
Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Olsert HCT Sigillata't kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Mõõduka maksakahjustuse korral soovitatakse alustada 10 mg olmesartaanmedoksomiiliga üks kord ööpäevas ja maksimaalne annus ei tohi ületada 20 mg 1 kord ööpäevas. Maksakahjustusega patsientidel, kes saavad diureetikume ja/või teisi kõrgvererõhutõve ravimeid, on soovitatav kontrollida tähelepanelikult vererõhku ja neerufunktsiooni. Kogemused olmesartaanmedoksomiili kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel puuduvad. Olsert HCT Sigillata't ei tohi kasutada patsientidel, kellel on raske maksakahjustus (vt lõigud 4.3 ja 5.2), kolestaas ja sapiteede obstruktsioon (vt lõik 4.3).

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

Lapsed

Olsert HCT Sigillata ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aasta vanustel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

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

- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüponatreemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Olmesartaanmedoksomiili 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).

Ainult 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kohta

- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
- Raske maksakahjustus, kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused (vt lõik 5.2).

Ainult 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta

- Neerukahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).
- Mõõdukas ja raske maksakahjustus, kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused (vt lõik 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse veremahu vähenemine

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

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

Patsientide puhul, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad põhiliselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raske paispuudulikkusega või neeruhaigusega patsiendid, sealhulgas neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjustavate ravimitega seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse tekkega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

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

Neerukahjustus ja neerusiirdamine

Olsert HCT Sigillata't ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Ainult 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kohta

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiiniini kliirens \geq 30 ml/min, < 60 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Ainult 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiiniini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel on suurim annus 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas.

Kuid siiski tuleb nendele patsientidele Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg manustada ettevaatusega ning perioodiliselt soovitatakse kontrollida kaaliumi, kreatiiniini ja kusihappe taset seerumis. Neerukahjustusega patsientidel võib seoses tiasiiddiureetikumide kasutamisega esineda asoteemiat. Kui ilmneb progresseeruv neerukahjustus, tuleb ravi hoolikalt läbi vaadata ning kaaluda diureetilise ravi katkestamist.

Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg on seetõttu kõikide neerufunktsioonihäirete staadiumite korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Olsert HCT Sigillata kasutamisega hiljutise neerusiirdamise korral kogemused puuduvad.

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

Puuduvad kogemused olmesartaanmedoksomiili kasutamisega raske maksakahjustusega patsientidel. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on suurim annus 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas. Peale selle võivad väikesed vee ja elektrolüütide tasakaalu muutused ravi ajal tiasiiddiureetikumidega põhjustada maksakahjustusega patsientidel maksakoomat või maksahaiguse progresseerumist.

Ainult 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kohta

Seetõttu tuleb kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidega olla ettevaatlik (vt lõik 4.2). Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kasutamine raske maksakahjustuse, kolestaasi ja sapiteede obstruktsiooniga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Ainult 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta

Seetõttu on Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg mõõduka kuni raske maksakahjustuse, sapipaisu ja sapiteede obstruktsiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt hüpertensioonivastastele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssivalt. Seetõttu ei soovitata sellistel patsientidel Olsert HCT Sigillata't kasutada.

Toimed ainevahetusele ja endokriinsüsteemile

Ravi tiasiiddiureetikumidega võib halvendada glükoositalerantsust. Diabeetilistel patsientidel võib osutada vajalikuks insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuste kohandamine (vt lõik 4.5). Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega võib latentne *diabetes mellitus* manifesteeruda.

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

Mõnedel tiasiiddiureetikumide saaval patsientidel võib esineda hüperurikeemiat või avalduda podagra.

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Nagu igal diureetikumravi saaval patsiendil, tuleb sobivate ajavahemike järel määrata seerumis elektrolüütide sisaldus.

Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäireid (sh hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkalooos). Vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäiretele viitavad nähud on suukuivus, janu tunne, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või -krampid, lihasväsimus, 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 suukaudselt elektrolüüte; ja patsientidel, kes saavad samaaegselt kortikosteroide või AKTH-d (vt lõik 4.5).

Antagonismi tõttu angiotensiin II retseptoritega (AT₁) olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni olmesartaanmedoksomiili komponendi kaudu võib vastupidi, esineda hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi esinemisel. Riskirühma patsientidel soovitatakse pidevalt jälgida kaaliumitaset seerumis. Olsert HCT Sigillata koosmanustamisel kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ja teiste ravimitega, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust seerumis (nt hepariin), tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Ei ole tõendeid, et olmesartaanmedoksomiil vähendaks või väldiks diureetikumidest põhjustatud hüponatreemiat. Klooriidivaegus on tavaliselt kerge ja ei vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada perioodilist ning kerget kaltsiumisisalduse tõusu seerumis ka kaltsiumi teadaolevate ainevahetushäirete puudumisel. Hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi tunnuseks. Enne kõrvalkalpnäärme funktsiooni testimist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

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

Palava ilmaga võib tursetega patsientidel tekkida lahjendushüponatreemia.

Liitium

Nagu teistegi angiotensiin II retseptorite antagonistide ja tiasiidi sisaldavate ravimite kombinatsioonide puhul, ei soovitata ka Olsert HCT Sigillata t'manustada koos liitiumiga (vt lõik 4.5).

Tsöliaakia-sarnane enteropaatia

Väga harvadel juhtudel on teatatud pärast mõne kuu kuni aastepikkust olmesartaani kasutamist raskest, kroonilisest kõhulahtisusest koos olulise kehakaalu langusega, mis on tingitud arvatavasti lokaliseeritud hilinenud ülitundlikkusreaktsioonist. 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 täheldada paranemise märke nädala möödudes pärast ravimi kasutamise lõpetamist, siis tuleb kaaluda eriala spetsialisti (nt gastroenteroloog) nõuande vajadust.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomite hulka kuulub ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust.

Esmane ravivõtte on lõpetada ravimi võtmine nii kiiresti kui võimalik. Kui silmasisest rõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajadusel kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriteks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia anamneesis.

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).

Etnilised erinevused

Nagu teiste angiotensiin II antagonistide puhul, on ka olmesartaanmedoksomiili vererõhku langetav toime mõnevõrra nõrgem mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel, mis on tõenäoliselt tingitud madala reniinitaseme suuremast levimusest mustanahaliste populatsioonis.

Dopingutest

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda dopinguanalüüsi positiivse vastuse.

Rasedus

AIIRA-de kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui ravi jätkamist AIIRA-dega peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad raseduda, üle viia ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi AIIRA-dega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Muud

Arterioskleroosi puhul üldse, südame isheemiatõve või peajuveresoonkonna isheemilise haigusega patsientidel on risk, et liigne vererõhu langus võib põhjustada müokardiiinfarkti või insulti.

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

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

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Olsert HCT Sigillata 20 mg/12,5 mg ja 40 mg/12,5 mg sisaldavad ka veel päikeseloojangu kollast FCF (E110), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalikud koostoimed, mis on seotud nii olmesartaanmedoksomiili kui ka hüdroklorotiasiidiga

Koosmanustamist ei soovitata

Liitium

On teatatud mööduvast liitiumisisalduse suurenemisest seerumis ja toksilisusest, kui liitiumi manustati koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ja harva ka angiotensiin II antagonistidega. Peale selle vähendavad tiasiidid liitiumi renaalset kliirensit ja selle tagajärjel võib suurened liitiumimürgistuse risk. Seetõttu ei soovitata olmesartaanmedoksomiili/ hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ja liitiumi koos manustada (vt lõik 4.4). Kui nende koosmanustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumitaset seerumis.

Koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik

Baklofeen

Võib esineda hüpertensioonivastase toime tugevnemine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (nt atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas), COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ained) manustamine võib vähendada tiasiiddiureetikumide ja angiotensiin II antagonistide hüpertensioonivastast toimet.

Mõnedel kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel (nt vedelikupuudusega või eakad kahjustunud neerufunktsiooniga patsiendid) võib angiotensiin II antagonistide ja tsüklooksügenaasi pärssivate ravimite koosmanustamine põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist ja ka ägedat neerupuudulikkust, mis tavaliselt on pöörduv. Seetõttu tuleb kombinatsiooni manustamisel olla ettevaatlik, eriti eakatel patsientidel. Patsiendid peavad saama piisavalt vedelikku ning kombinatsioonravi alustamise järgselt ja hiljem tuleb perioodiliselt jälgida neerufunktsiooni.

Koosmanustamist võib kaaluda

Amifostiin

Võib esineda hüpertensioonivastase toime tugevnemist.

Teised hüpertensioonivastased ained

Olsert HCT Sigillata vererõhku langetav toime võib tugevneda koosmanustamisel teiste hüpertensioonivastaste ravimitega.

Alkohol, barbituraadid, narkootikumid või antidepressandid

Võib esineda ortostaatilise hüpotensiooni tugevnemist.

Võimalikud koostoimed, mis on seotud olmesartaanmedoksomiiliga

Koosmanustamist ei soovitata

AKE-inhibiitorid, angiotensin II retseptori antagonistid või aliskireen

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

Kaaliumitaset mõjutavad ravimid

Tuginedes teiste reniin-angiotensiinisüsteemi mõjutavate ravimite kasutamisel saadud kogemustele, võib manustamine koos kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi hulka seerumis suurendavate ravimitega (nt hepariin, AKE inhibiitorid) suurendada kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4). Kui Olsert HCT Sigillata määratakse koos kaaliumitaset mõjutavate ravimitega, on soovitatav jälgida kaaliumitaset seerumis.

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam

Sapphapete sekvestrandi kolesevelaamvesinikkloriidi samaaegne manustamine vähendab olmesartaani süsteemset ekspositsiooni ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni ja vähendab t_{1/2}. Olmesartaanmedoksomiili manustamine vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi vähendab ravimite koostoime mõju. Tuleks kaaluda olmesartaanmedoksomiili manustamist vähemalt 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi (vt lõik 5.2).

Täiendav teave

Pärast ravi antatsiididega (alumiinium-, magneesiumhüdroksiid) täheldati olmesartaani biosaadavuse vähest langust.

Olmesartaanmedoksomiilil ei olnud olulist toimet varfariini farmakokineetikale või farmakodünaamikale, samuti digoksiini farmakokineetikale.

Olmesartaanmedoksomiili manustamisel koos pravastatiiniga ei täheldatud tervetel vabatahtlikel kliiniliselt olulisi toimeid kummagi toimeaine farmakokineetikale.

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

Võimalikud koostoimed, mis on seotud hüdroklorotiasiidiga

Koosmanustamist ei soovitata

Kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid

Hüdroklorotiasiidiga kaaliumisisaldust vähendav toime (vt lõik 4.4) võib tugevneda koosmanustamisel teiste ravimitega, mis on seotud kaaliumikao ja hüpokaleemiaga (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, naatriumpenitsilliin G või salitsüülhappe derivaadid). Seetõttu ei soovitata neid ravimeid koos manustada.

Koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik

Kaltsiumisoolad

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

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Anioonseteioonivahetusvaikude manustamine halvendab hüdroklorotiasiidi imendumist.

Digitaalised glükosiidid

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

Ravimid, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire seerumis

Kui olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustatakse koos ravimitega, mille toimet mõjutab kaaliumi tasakaaluhäire seerumis (nt digitaalised glükosiidid ja arütmiaavastased ravimid) ja järgmiste *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekitavate ravimitega (sealhulgas mõned arütmiaavastased ravimid), soovitatakse perioodiliselt jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja EKG-d, sest hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarne tahhükardia) tekkimist soodustav tegur.

- Ia klassi arütmiaavastased ained (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi arütmiaavastased ained (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 seedetrakti motoorika ja mao tühjenemiskiiruse vähenemise tõttu.

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Tiasiidravi võib mõjutada glükoosi tolerantsust. Vajalik võib olla diabeedivastase ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Metformiin

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

Beetablokaatorid ja diasoksiid

Beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemiline toime võib tiasiidide mõjul tugevneda.

Katehholamiinid (nt noradrenaliin)

Katehholamiinide toime võib nõrgeneda.

Podagra ravis kasutatavad ravimid (probenetsiid, sulfiinpürasoon ja allopurinool)

Et hüdroklorotiasiid võib suurendada kusihappe hulka seerumis, võib olla vajalik urikosuuriliste ravimite annuste kohandamine. Võib osutada vajalikuks suurendada probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annust. Tiasiidiga koosmanustamine võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide teket allopurinooli suhtes.

Amantadiin

Tiasiidid võivad suurendada amantadiinist 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

Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa koosmanustamisel on üksikutel juhtudel tekkinud hemolüütiline aneemia.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini samaaegsel manustamisel on suurem risk hüperurikeemia ja podagra-sarnaste tüsistuste tekkeks.

Tetratsükliinid

Tetratsükliinide ja tiasiidide koosmanustamisel suureneb risk tetratsükliinide tekitatud ureeasisalduse suurenemiseks. See koostoime ei kehti tõenäoliselt doksütsükliini kasutamisel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Võttes arvesse antud kombinatsioonravimis sisalduvate üksikkomponentide toimeid ei soovitata Olsert HCT Sigillata't raseduse esimese trimestri ajal kasutada (vt lõik 4.4). Olsert HCT Sigillata kasutamine on vastunäidustatud raseduse 2. ja 3. trimestri ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Olmestaanmedoksomiil

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

Epidemioloogilised tõendid, mis puudutavad teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa välistada väikest riski tõusu. Et puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II antagonistide (AIIRA) kasutamise riskide kohta, võivad sarnased ohud ilmned ka selle klassi ravimite kasutamisel. Välja arvatud juhul, kui angiotensiini retseptori blokaatoritega tehtava ravi jätkamist peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad rasedust, üle viia ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille rasedusaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi AIIRA-ga otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on AIIRA-de kasutamine raseduse 2. ja 3. trimestril inimese jaoks fetotoksiline (põhjustab neerufunktsiooni häireid, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ning põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3).

Kui naine on kasutanud AIIRA-sid alates raseduse 2. trimestrist, on soovitatav loote neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Neid lapsi, kelle emad on kasutanud raseduse ajal AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimetehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia puhul, kuna esineb risk plasma mahu vähenemisele ning platsenta hüperperfusioonile ilma soodsa mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedatel naistel essentsiaalse hüpertensiooni puhul, välja arvatud harvadel juhtudel, kui muud ravilahendused on välistatud.

Imetamine

Olmesartaanmedoksomiil

Kuna Olsert HCT Sigillata kasutamise kohta imetamise perioodil andmed puuduvad, ei soovitata Olsert HCT Sigillata't kasutada ja tuleb eelistada mõnda alternatiivset ravimit, mille imetamisega seotud ohutusprofiili on rohkem uuritud, eriti kui imetatakse vastsündinud või enneaegset imikut.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikeses koguses inimese rinnapiima. Suures annuses tiasiidid põhjustavad intensiivse diureesi ja võivad inhibeerida rinnapiima teket. Olsert HCT Sigillata kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Olsert HCT Sigillata't imetamise ajal kasutatakse, tuleb kasutada võimalikku väikseimat annust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Olsert HCT Sigillata mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõnikord võib hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel esineda pearinglust või väsimust, mis võib kahjustada reaktsioonivõimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks ravi ajal Olsert HCT Sigillata'ga on peavalu (2,9%), pearinglus (1,9%) ja väsimus (1,0%).

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

Ainult 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg kohta

Kliinilistes uuringutes, mis hõlmas 1155 patsienti, keda raviti kuni 21 kuud olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga 20/12,5 mg või 20/25 mg, ja 466 patsienti, keda raviti platseeboga, oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombineeritud ravi korral sarnane platseeboga. Uuringu katkestamine kõrvaltoimete tõttu oli olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidiga 20/12,5 mg ja 20/25 mg ravitute rühmas (2%) ja platseeborühmas (3%) sarnane. Ilmnes, et kõrvaltoimete esinemissagedus olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi rühmas võrreldes platseeborühmaga ei olnud seotud üldse vanuse (< 65-aastased *versus* ≥ 65-aastased), soo ega rassiga, kuigi pearingluse esinemissagedus oli mõnevõrra suurem üle 75-aastastel patsientidel.

Lisaks uuriti kliinilises uuringus 3709 patsiendil olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ohutust suuremate annuste kombinatsiooniga (olmesartaanmedoksomiil/hüdroklorotiasiid 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg).

Ainult 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta

Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg ohutust uuriti 3709 patsiendiga kliinilises uuringus, kus patsiendid said olmesartaanmedoksomiili kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Täiendavad kõrvaltoimed, millest on teatatud olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni väiksema annuse korral, võivad potentsiaalselt olla ka Olsert HCT Sigillata 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 annuse kõrvaltoimed.

Allolevas tabelis on kokku võetud kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest ohutusuuringutest ja spontaansetest teadetest saadud eraldi toimeainete olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed, mis põhinevad nende toimeainete teadaoleval ohutusprofiilil.

Kõrvaltoimete esinemissageduse rühmitamiseks on kasutatud järgmist terminoloogiat: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000), teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Olmesartaan/ hüdro- klorotiasiid	Olmesartaan	Hüdro- klorotiasiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	Süljenäärpõletik			Harv
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)			Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aplastiline aneemia			Harv
	Luuüdi supressioon			Harv
	Hemolüütiline aneemia			Harv
	Leukopeenia			Harv
	Neutropeenia/ agranulotsütoos			Harv
	Trombotsütopeenia		Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia			Aeg-ajalt
	Glükosuuria			Sage
	Hüperkaltseemia			Sage
	Hüperkolesteroleemia	Aeg-ajalt		Väga sage
	Hüperglükeemia			Sage
	Hüperkaleemia		Harv	
	Hüpertriglütserideemia	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
	Hüpokloreemia			Sage
	Hüpokloreemiline alkaloos			Väga harv
	Hüpokaleemia			Sage
	Hüpomagneseemia			Sage
	Hüponatreemia			Sage
Hüperamülaseemia			Sage	
Pühhiaatrilised häired	Apaatia			Harv
	Depressioon			Harv
	Rahutus			Harv
	Unehäired			Harv
Närvisüsteemi häired	Segasusseisund			Sage
	Krambid			Harv
	Teadvuse häired (nt teadvuse kadu)	Harv		
	Pearinglus/pööratustunne	Sage	Sage	Sage
	Peavalu	Sage	Sage	Harv
	Söögiisu kaotus			Aeg-ajalt
	Paresteesia			Harv
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt		
	Unisus	Aeg-ajalt		
Minestus	Aeg-ajalt			
Silma kahjustused	Vähenenud pisaravool			Harv
	Mööduv nägemise hägustumine			Harv
	Olemasoleva müopia süvenemine			Aeg-ajalt

	Äge müopia, sekundaarne suletudnurga glaukoom			Teadmata
	Ksantopsia			Harv
	Silma soonkesta efusioon			Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Peapööritus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Harv
Südame häired	Stenokardia		Aeg-ajalt	
	Südamearütmiaid			Harv
	Südamepekslemine	Aeg-ajalt		
Vaskulaarsed häired	Emboolia			Harv
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	Harv	
	Nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, nahavaskuliit)			Harv
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
	Tromboos			Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit		Sage	
	Kõha	Aeg-ajalt	Sage	
	Düspnoe			Harv
	Interstitsiaalne pneumoonia			Harv
	Farüngiit		Sage	
	Kopsuturse			Harv
	Respiratoorne distress			Aeg-ajalt
	Riniit		Sage	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Kõhukinnisus			Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Düspepsia	Aeg-ajalt	Sage	
	Maoärritus			Sage
	Gastroenteriit		Sage	
	Kõhupuhitus			Sage
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Pankreatiit			Harv
	Paralüütiline iileus			Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
	Tsöliaakia-sarnane enteropaatia (vt lõik 4.4)		Väga harv	
Maksa ja sapiteede häired	Äge koletsüstiit			Harv
	Ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline ikterus)			Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Allergiline dermatiit		Aeg-ajalt	
	Anafülaktilised nahareaktsioonid			Harv
	Angioneurootiline turse	Harv	Harv	
	Erütematoosluupuselaadsed nahareaktsioonid			Harv
	Ekseem	Aeg-ajalt		
	Erüteem			Aeg-ajalt
	Eksanteem		Aeg-ajalt	
	Valgustundlikkusreaktsioonid			Aeg-ajalt
	Kihelus		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Purpur			Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

	Naha erütematoosluupuse reaktiveerumine			Harv
	Epidermise toksiline nekrolüüs			Harv
	Urtikaaria	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Aeg-ajalt		
	Artriit		Sage	
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Sage	
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Harv	
	Lihasnõrkus			Harv
	Müalgia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Valu jäsemetes	Aeg-ajalt		
	Parees			Harv
	Skeletivalu		Sage	
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus	Harv	Harv	
	Hematuuria	Aeg-ajalt	Sage	
	Interstitsiaalne nefriit			Harv
	Neerupuudulikkus		Harv	
	Neerufunktsiooni häirumine			Harv
	Kuseteede infektsioon		Sage	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäire	Aeg-ajalt		Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt	
	Rindkere valu	Sage	Sage	
	Näoturse		Aeg-ajalt	
	Väsimus	Sage	Sage	
	Palavik			Harv
	Gripilaadsed sümptomid		Sage	
	Letargia		Harv	
	Halb enesetunne	Harv	Aeg-ajalt	
	Valu		Sage	
	Perifeerne turse	Sage	Sage	
	Nõrkus	Aeg-ajalt		
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
	Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
	Vere kaltsiumisisalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Harv	Sage
	Vere kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemine		Sage	
	Vere glükoosisalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
	Vere hematokriti vähenemine	Harv		
	Vere hemoglobiinisalduse vähenemine	Harv		
	Vere lipiididesalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
	Vere kaaliumisisalduse	Aeg-ajalt		

vähene mine			
Vere kaaliumisisalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Vere urealämmastiku sisalduse suurenemine	Harv		
Vere kusi happesisalduse suurenemine	Harv		
Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt		
Maksaensüümide aktiivsuse tõus		Sage	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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).

Üksikjuhtudel on teatatud rabdomüolüüsist, mis oli ajaliselt seotud angiotensiin II antagonistidekasutamisega.

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

Spetsiifiline informatsioon Olsert HCT Sigillata üleannustamise sümptomite või ravi kohta puudub. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi peab olema sümptomaatiline ning toetav. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusastmest. Soovitavad meetmed hõlmavad oksendamise esilekutsumist ja/või maoloputust. Üleannustamise ravis võib kasu olla aktiivsõe manustamisest. Sageli tuleb jälgida elektrolüütide- ja kreatiniinitaset seerumis. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient panna selili asendisse ning kiiresti manustada soolalahust ja plasmaasendajaid.

Olmesartaanmedoksomiili üleannustamise kõige tõenäolisemateks sümptomiteks on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat. Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähenemine (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja dehüdratsioon, mis tuleneb ülemäärasest diureesist. Üleannustamise kõige tavalisemateks sümptomiteks on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või süvendada südamearütmiaid, mis on seotud samaaegse digitaalseglükosiidide või teatud arütmiaavastaste ravimite kasutamisega.

Andmed olmesartaani või hüdroklorotiasiidi dialüüsitavuse kohta puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism/farmakodünaamilised toimed

Olsert HCT Sigillata on angiotensiin II retseptori antagonisti olmesartaanmedoksomiili ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende toimeainete kombinatsioonil on aditiivne hüpertensioonivastane toime, mis vähendab vererõhku suuremal määral kui kumbki toimeaine üksi. Olsert

HCT Sigillata manustatuna üks kord ööpäevas annab vererõhu tõhusa ja püsiva languse kogu 24-tunniseks annustamise vaheliseks ajaks.

Olmesartaanmedoksomiil on suukaudselt toimiv, selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi tähtsaim vasoaktiivne hormoon ja see mängib olulist osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II toimed hõlmavad vasokonstriktsiooni, aldosterooni sünteesi ja vabanemise stimulatsiooni, südame stimulatsiooni ja naatriumi tagasiimendumist neerutorukestes. Olmesartaan pärsib angiotensiin II vasokonstriktorset ja aldosterooni sekretsiooni stimuleerivat toimet, takistades selle seandumist AT₁-retseptoriga kudedes, sealhulgas silelihaskoes ja neerupealistes. Olmesartaani toime ei sõltu angiotensiin II sünteesiallikast või -teest. Angiotensiin II (AT₁) retseptorite selektiivne antagoniseerimine olmesartaani poolt põhjustab reniinitaseme ning angiotensiin I ja II kontsentratsiooni tõusu plasmas ning alandab mõningal määral aldosterooni kontsentratsiooni plasmas.

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

Olmesartaanmedoksomiil manustatuna üks kord ööpäevas annab vererõhu tõhusa ja püsiva alanemise kogu 24-tunniseks annuste manustamise vahel olevaks ajaks. Üks kord ööpäevas manustamine annab samasuguse vererõhu languse, kui samasuguse ööpäevase annuse manustamine kaks korda ööpäevas.

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

Olmesartaanmedoksomiili toime suremusele ja haigestumusele ei ole siiani teada.

ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) uuringus, mis viidi läbi II tüüpi diabeedi, normoalbuminuuria ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskifaktoriga 4447-l patsiendil, uuriti, kas ravi olmesartaaniga lükkab edasi mikroalbuminuuria teket. Jälgimisperioodi jooksul, mille mediaanväärtus oli 3,2 aastat, said patsiendid lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, välja arvatud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid või angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB), ravi olmesartaani või platseeboga.

Uuringus täheldati esmase tulemusnäitaja – aeg mikroalbuminuuria tekkeni – riski vähenemist olmesartaanirühmas. Pärast kohandamist vererõhu erinevuste suhtes ei olnud selle riski vähendamine enam statistiliselt oluline, 8,2% patsientidest olmesartaanirühmas (178-l 2160-st) ja 9,8%-l patsientidest platseeborühmas (210-l 2139-st) arenes mikroalbuminuuria.

Teiseste tulemusnäitajatena kardiovaskulaarseid tüsistusi täheldati 96 patsiendil (4,3%) olmesartaanirühmas ja 94 patsiendil (4,2%) platseeborühmas. Kardiovaskulaarse suremuse esinemissagedus oli olmesartaanirühmas suurem kui platseeborühmas (15 patsienti (0,7%) vs 3 patsienti (0,1%)), samas kui mittefataalse insuldi (14 patsienti (0,6%) vs 8 patsienti (0,4%)), mittefataalse müokardiinfarkti (17 patsienti (0,8%) vs 26 patsienti (1,2%)) ja mittekardiovaskulaarse suremuse (11 patsienti (0,5%) vs 12 patsienti (0,5%)) esinemissagedus oli mõlemas uuringurühmas sarnane. Üldine suremus oli olmesartaanirühmas numbriliselt suurem (26 patsienti (1,2%) vs 15 patsienti (0,7%)), mis oli eelkõige seotud surmaga lõppenud kardiovaskulaarsete tüsistuste suurema arvuga.

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

Esmast 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 liitluse näitajat täheldati 40-l olmesartaaniga ravitud patsiendil (14,2%) ja 53-l platseeboga ravitud patsiendil (18,7%). See kardiovaskulaarne liitluse näitaja hõlmas kardiovaskulaarset surma, mida täheldati 10 patsiendil (3,5%) olmesartaanirühmas võrrelduna 3 patsiendiga (1,1%) platseeborühmas, üldist suuremust (19 patsienti (6,7%) vs 20 patsienti (7,0%)), mittefataalset insulti (8 patsienti (2,8%) vs 11 patsienti (3,9%)) ning mittefataalset müokardiinfarkti (3 patsienti (1,1%) vs 7 patsienti (2,5%)).

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide hüpertensioonivastase toime mehhanismi ei tunda täielikult. Tiasiidid mõjustavad elektrolüütide tagasiimendumist neerutorukestes, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsetes kogustes. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab reniini aktiivsust plasmas ja suurendab aldosterooni sekretsiooni, mille tagajärjel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaatide eritumine uriiniga, samuti langetab kaaliumitaset seerumis. Reniini ja aldosterooni omavahelist seost vähendab 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 4 tunni jooksul pärast manustamist, toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Epidemioloogilistes uuringutes on näidatud, et hüdroklorotiasiidi pikaajaline monoterapia vähendab kardiovaskulaarse suuremuse ja haigestumuse riski.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombineerimine annab aditiivse vererõhku langetava toime, mis tavaliselt suureneb koos iga koostisosa annuse suurendamisega. Platseeboga kontrollitud ühendanalüüsides põhjustas olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonide 20/12,5 mg ja 20/25 mg manustamine võrreldes platseeboga süstoolse/diastoolse vererõhu languse vastavalt 12/7 mmHg ja 16/9 mmHg. Vanusel ja sool ei olnud olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombineeritud ravi korral kliiniliselt olulist tähtsust ravile reageerimises.

Hüdroklorotiasiidi manustamine annuses 12,5 mg ja 25 mg patsientidele, kellel olmesartaanmedoksomiili 20 mg monoterapiaga ei saadud piisavat kontrolli vererõhu üle, andis 24- tunnise süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languse, määratuna ambulatoorse vererõhumonitoriga vastavalt 7/5 mmHg ja 12/7 mmHg võrreldes olmesartaanmedoksomiili monoterapia algtasemega. Konventsionaalselt määratud keskmise süstoolse/diastoolse vererõhu täiendav langus võrreldes monoterapia algtasemega oli vastavalt 11/10 mmHg ja 16/11 mmHg.

Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombineeritud ravi efektiivsus püsis kogu pikaajalise (üks aasta) ravi vältel. Olmesartaanmedoksomiili ravi ärajätmine kas koos hüdroklorotiasiidi ravi samaaegse lõpetamisega või ilma, ei põhjustanud tagasilöögi efektina hüpertensiooni.

Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi fikseeritud annuste kombinatsiooni toime suuremusele ja kardiovaskulaarsele haigestumusele ei ole praegusel ajal teada.

Ainult 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg kohta

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

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

Nimetatud uuringu topeltpimedas mittekontrollitud teises uuringufaasis kasutati 40 mg olmesartaanmedoksomiili monoterapiat saanud piisava ravivastuseta patsientidel ülestitrimist, kasutades olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi 40 mg/12,5 mg; samuti olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi 40 mg/12,5 mg kasutanute ülestitrimist olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi

40 mg/25 mg kombinatsiooniga. Saavutati oluline süstoolse ja diastoolse vererõhu lisaangus, mis tõestas, et ülestiitrimine on kliiniliselt põhjendatud meetod parema vererõhu kontrolli tagamiseks.

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

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

Võrreldes patsiente, kellele manustati olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni 20 mg/12,5 mg, ja patsiente, kes said 40 mg/12,5 mg, leiti süstoolse vererõhu languse statistiliselt oluline erinevus 2,6 mmHg võrra suurema annusekombinatsiooni kasuks ($p = 0,0255$), kusjuures diastoolse vererõhu languse osas saavutati erinevus 0,9 mmHg.

Ambulatoorne vererõhu monitooring (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) keskmiste 24 tunni, päevase ja öise diastoolse ning süstoolse vererõhu muutuste põhjal kinnitas konventsionaalse vererõhu jälgimise tulemusi.

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

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

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

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

Muu teave

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist 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 II 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 basaalrakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalrakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalrakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Olmesartaanmedoksomiil

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktis imendumise ajal muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esinevate eстераaside toimel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks olmesartaaniks. Plasmas ega ekskreetides ei ole tuvastatud muutumatul kujul olmesartaanmedoksomiili või 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.

Soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi erinevusi olmesartaani farmakokineetikas ei ole täheldatud.

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

Hüdroklorotiasiid

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.

Biotransformatsioon ja eritumine

Olmesartaanmedoksomiil

Olmesartaani totaalne plasmakliirens oli tavaliselt 1,3 l/h (CV, 19%) ja see oli suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Pärast ^{14}C -märgistatud olmesartaanmedoksomiili ühekordset

suukaudset manustamist eritus 10...16% manustatud radioaktiivsusest uriiniga (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 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).

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru inimesel 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 lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 10...15 tundi.

Olmestaanmedoksomiil/hüdroklorotiasiid

Koosmanustamisel olmesartaanmedoksomiiliga väheneb hüdroklorotiasiidi süsteemne biosaadavus ligikaudu 20% võrra, kuid see ei ole kliiniliselt oluline. Olmesartaani kineetika ei muutu koosmanustamisel hüdroklorotiasiidiga.

Farmakokineetika patsientide erigruppides

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatel hüpertensiivsetel patsientidel (65...75-aastased) suurenes olmesartaani AUC tasakaaluolekus ligikaudu 35% ja väga vanadel inimestel (≥ 75 -aastased) ligikaudu 44% võrreldes noorema vanusegrupiga (vt lõik 4.2).

Piiratud andmed viitavad hüdroklorotiasiidi süsteemse kliirensi vähenemisele nii tervetel kui ka hüpertensiivsetel eakatel inimestel võrreldes noorte tervete vabatahtlikega.

Neerukahjustus

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

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg pikenenud.

Maksakahjustus

Pärast ühekordset suukaudset manustamist olid olmesartaani AUC väärtused kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 6% ja 65% suuremad võrreldes neile vastavate tervete kontrollidega. Olmesartaani seondumata fraktsioon 2 tundi pärast annuse manustamist oli tervetel isikutel ja kerge ning mõõduka maksakahjustusega patsientidel vastavalt 0,26%, 0,34% ja 0,41%. Pärast korduvat manustamist mõõduka maksakahjustusega patsientidele oli olmesartaani keskmine AUC uuesti ligikaudu 65% suurem kui vastavatel tervetel kontrollisikutel. Keskmine C_{max} oli maksakahjustusega ja tervetel isikutel sarnane.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kasutada algannusena 10 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas ja maksimaalne annus ei tohi ületada 20 mg üks kord ööpäevas. Olmesartaanmedoksomiili ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt hüdroklorotiasiidi farmakokineetikat.

Ravimi 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).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonide toksilisuse potentsiaali hinnati kuni 6-kuulistest suukaudse manustamise korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel.

Nagu kummagi toimeaine ja teiste selle rühma ravimite puhul, olid kombinatsiooni toksilisuse peamiseks sihtorganiks neerud. Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon põhjustas neerufunktsiooni muutusi (suurenes jääklämmastiku ja kreatiiniini sisaldus seerumis). Suured annused põhjustasid neerutorukeste degeneratsiooni ja regeneratsiooni rottidel ning koertel ilmselt neerude hemodünaamika muutumise tõttu (hüpotensioonist tulenev vähenenud neeruperfusioon koos neerutorukeste hüpoksia ja tubulaarrakkude degeneratsiooniga). Peale selle põhjustas olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon rottidel vere punaliblede parameetrite vähenemist (erütrotsüüdid, hemoglobiin ja hematokrit) ning südamemassi vähenemist.

Neid toimeid on täheldatud ka teiste AT_1 -retseptorite antagonistide ja AKE inhibiitoritega, toimed näivad olevat põhjustatud olmesartaanmedoksomiili suurte annuste farmakoloogilisest toimest ja soovitud terapeutilistes annustes on tõenäoliselt inimestele mitteolulised.

Genotoksilisuse uuringutes, kus kasutati nii olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kui kahte koostisainet eraldi, ei leitud mingeid märke kliiniliselt olulise genotoksilise toime kohta.

Olmesartaanmedoksomiili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud, sest kahe individuaalse koostisaine eraldi kliinilisel kasutamisel ei leitud tõendeid oluliste kartsinogeensete toimete kohta.

Olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonidega ravitud hiirtel või rottidel ei leitud tõendeid teratogeensuse kohta. Nagu selle klassi ravimite puhul oli oodata, täheldati fetotoksilist toimet rottidel, mis avaldus loote märkimisväärselt vähenenud kehmassina, kui emasloomi raviti tiinuse ajal olmesartaanmedoksomiili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdrat
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Mikrokristalliline tselluloos, tüüp 102
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Ainult 20 mg/12,5 mg ja 40 mg/12,5 mg kohta
Opadry II oranž 33G23991 sisaldab:
Hüpromelloos 6cP

Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 3350
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)

Ainult 20 mg/25 mg ja 40 mg/25 mg kohta
Opadry II roosa 33G34149 sisaldab:

Hüpromelloos 6cP
Titaandioksiid (E171)
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 3350
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend: Al-Al foolium, valmistatud OPA/alumiinium/PVC-alumiiniumist.

Pakendi suurused: 14, 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

DOC Generici S.r.l.
Via Filippo Turati 40
20121 Milano
Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg/12,5 mg: 897115
20 mg/25 mg: 896815
40 mg/12,5 mg: 896915
40 mg/25 mg: 897015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.12.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2020