

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MESAR 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
MESAR 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
MESAR 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg olmesartaanmedoksomiili.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili.

INN. *Olmesartanum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

MESAR 10 mg õhukese polümeerikattega tablett: iga tablett sisaldab 61,6 mg laktoosmonohüdraati

MESAR 20 mg õhukese polümeerikattega tablett: iga tablett sisaldab 123,2 mg laktoosmonohüdraati

MESAR 40 mg õhukese polümeerikattega tablett: iga tablett sisaldab 246,4 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

MESAR 10 mg ja 20 mg tabletid: valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on reljeftrükkis vastavalt C13 või C14.

MESAR 40 mg tabletid: valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on reljeftrükkis C15.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Olmesartaanmedoksomiili soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle vererõhule see annus piisavalt ei toimi, võib olmesartaanmedoksomiili annust tõsta optimaalse annuseni – 20 mg üks kord ööpäevas. Kui vajalik on vererõhku veelgi langetada, võib olmesartaanmedoksomiili annust tõsta maksimaalse annuseni – 40 mg ööpäevas, või lisada raviskeemi hüdroklorotiasiidi.

Olmesartaanmedoksomiili antihüpertensiivne toime saabub 2 nädala jooksul alates ravi algusest ja saavutab maksimumi ligikaudu 8 nädalat pärast ravi alustamist. Seda tuleb arvestada patsiendi ravirežiimi muutuste kavandamisel.

Eakad (üle 65-aastased)

Üldiselt ei ole annuse kohandamine eakatel vajalik (vt alltoodud annustamine neerukahjustusega patsientidel). Vererõhu tähelepanelik jälgimine on vajalik juhul, kui annus tiitritakse maksimaalse soovitatud annuseni - 40mg.

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 20...60 ml/min) patsientidel on maksimaalne annus 20 mg olmesartaanmedoksomiili üks kord ööpäevas, sest puudub piisav kogemus suuremate annuste kasutamiseks sellel patsientide grupil. Olmesartaanmedoksomiili ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <20 ml/min), sest puudub piisav kogemus kasutamiseks sellel patsientide grupil (vt 4.4, 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel pole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustuse korral tuleb alustada 10 mg olmesartaanmedoksomiiliga 1 kord ööpäevas ja maksimaalne annus ei tohi ületada 20 mg 1 kord ööpäevas.

Maksakahjustusega patsientidel, kes juba saavad diureetikume ja/või teisi kõrgvererõhutõve ravimeid, on soovitatav kontrollida tähelepanelikult vererõhku ja neerufunktsiooni.

Kogemused raske maksakahjustuse korral puuduvad, seega pole kasutamine selles patsientide grupis soovitatav (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Olmesartaanmedoksomiili ei tohi kasutada patsientidel, kellel on sapiteede ummistus (vt lõik 4.3).

Lapsed ja noorukid

Olmesartaanmedoksomiili ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud. Andmed ei ole kättesaadavad.

Manustamisviis

Ravi järgimise hõlbustamiseks on soovitatav võtta MESARi tablett iga päev enam-vähem samal ajal, näiteks hommikusöögi ajal, koos toiduga või ilma. Tablett tuleb neelata koos piisava hulga vedelikuga (nt klaasi veega). Tabletti ei tohi närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

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

Sapipais (vt lõik 5.2).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veremahu langus:

Sümpomaatiline hüpotensioon võib tekkida (eriti esimese annuse järgselt) patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisaldus vähenenud jõulise diureetikumravi, toiduga saadava soola vähenemise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Sellised seisundid tuleks kõrvaldada enne olmesartaanmedoksomiili manustamist.

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

Patsientidel, kelle veresoontoonus ja neerufunktsioon sõltuvad põhiliselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimimisest (s.o südame paispuudulikkusega või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi teiste seda süsteemi mõjutavate ravimitega seostatud ägeda

hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harva ägeda neerupuudulikkuse tekkega. Sarnaste toimete tekke võimalikkust ei saa välistada angiotensiin II retseptori antagonistidega.

Renovaskulaarne hüpertensioon:

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

Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon:

Olmesartaanmedoksomiili kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav perioodiliselt jälgida kaaliumi ja kreatiniini tasemeid. Olmesartaanmedoksomiili ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <20 ml/min), (vt lõigud 4.2, 5.2). Puuduvad kogemused olmesartaanmedoksomiili kasutamiseks hiljutise neerutrantsplantaadiga patsientidel või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (s.o kreatiniini kliirensiga <12 ml/min).

Maksakahjustus:

Puuduvad kogemused raske maksakahjustusega patsientidega seetõttu ei ole soovitatav sellel patsiendigrupil olmesartaanmedoksomiili kasutada (vt lõik 4.2 „Annustamine kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel“).

Hüperkaleemia:

Reniini-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi mõjutavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat.

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

Enne reniini-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi mõjutavate ravimite samaaegset kasutamist tuleb hinnata kasu ja riski suhet ning kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi (vt „Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad“).

Peamised hüperkaleemia arvestatavad riskiteguriteks on:

- suhkurtõbi, neerukahjustus, kõrge iga (> 70 aastat);
- kombinatsioon ühe või mitme ravimiga, mis mõjutavad reniini-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi ja/või kaaliumilisandite kasutamine. Mõned ravimid või ravimite klassid, mis võivad indutseerida hüperkaleemia teket: kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressiivsed ravimid nagu tsüklosporiin või takrolimus, trimetoprim;
- kaasuvad haigused, eelkõige dehüdratsioon, äge kardiaalset decompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerufunktsiooni järsk halvenemine (nt infektsioossed haigused), rakkude hävinemine (nt jäseme akuutne isheemia, rütmihäired, ulatuslik trauma).

Hoolikalt soovatakse jälgida riskirühma patsientide seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-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 ägeda neerupuudulikkuse) 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.

Liitium:

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

Aordi- või mitraalklapi stenoos; obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia:

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

Primaarne aldosteronism:

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

Tsöliaakia-sarnane enteropaatia:

Väga harvadel juhtudel on teatatud pärast kuudepikkust kuni aastatepikkust olmesartaani kasutamist rasket, kroonilisest kõhulahtisusest koos olulise kehakaalulangusega. Patsientide soole biopsia on sageli näidanud hattude atroofiat. Kui ravi ajal olmesartaaniga tekivad patsiendil need sümptomid, välistage teised etioloogiad. Kui teisi etioloogiaid ei esine, tuleb kaaluda Mesari kasutamise lõpetamist.

Etnilised erinevused:

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

Rasedus:

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

Muu:

Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi puhul, võib vererõhu liigne langetamine südame isheemiatõve või ajuveresoonkonna isheemilise haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudus või glükoos/galaktoosi imendumise häire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbiviidud ainult täiskasvanutel.

Teiste ravimite toime olmesartaanmedoksomiilile:

Muud antihüpertensiivsed ravimid:

Olmestaanmedoksomiili vererõhku alandavat toimet võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegse manustamisega.

ACE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või aliskireen

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

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid:

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA):

MSPVA-d (kaasa arvatud atsetüülsalitsüülhappe doosides >3 g/päevas ja COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistid võivad toimida sünergistlikult, vähendades glomerulaarfiltratsiooni. Samaaegsel MSPVA-de ja angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel on risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Soovitav on neerufunktsiooni jälgimine ravi alguses ja patsiendi regulaarne vedeliku asendamine. Lisaks võib samaaegne ravi vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet, mis viib nende efektiivsuse osalise kadumiseni.

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam:

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

Muud ravimid:

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

Olmesartaanmedoksomiili toime teistele ravimitele:

Liitium:

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

Teised ravimid:

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid, mis puudutavad teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa väikest riski välistada. *Et puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II antagonistide kasutamise riskide*

kohta, võivad sarnased ohud ilmned ka teiste sama klassi ravimite kasutamisel. Välja arvatud juhul, kui angiotensiini retseptori blokaatoritega tehtava ravi jätkamist peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad rasestuda, üle viia ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui tuvastatakse rasedus, tuleb angiotensiin II antagonistidega tehtav ravi otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga.

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

Kui naine kasutas angiotensiin II antagonistide raseduse teisel trimestril, on soovitatav loote neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

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

Imetamine

Olmestasartaan eritub imetavate rottide piima, kuid pole teada kas olmesartaan eritub inimese rinnapiima. Kuna informatsioon olmesartaani kasutamise kohta imetamise ajal puudub, pole MESARi kasutamine soovitatav ja tuleks eelistada alternatiivseid ravivõimalusi ravimitega, mille ohutusprofiil imetamise ajal on enam uuritud, eriti vastündinute ja enneaegsete laste imetamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MESAR omab kergelt või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Üksikjuhtudel võib esineda peeringlust või väsimust nendel patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi, mis võib halvendada reaktsioonivõimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Platseebokontrolliga monoteeraapia uuringutes oli ainus ühemõtteliselt raviga seotud kõrvaltoime peeringlus (2,5% olmesartaanmedoksomiili mõju ja 0,9% platseebo). Olmesartaanmedoksomiil mõjutas võrreldes platseeboga rohkem ka hüpertriglütserideemia (2,0% versus 1,1%) esinemist ja suurendas kreatiinfosfokinaasi sisaldust (1,3% versus 0,7%).

Kõrvaltoimete nimekirja koondtabel

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

Kõrvaltoimete sageduse klassifitseerimiseks on kasutatud järgnevat terminoloogiat: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

MedDRA organsüsteem	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpertriglütserideemia	Sage
	Hüperurikeemia	Sage
	Hüperkaleemia	Harv

Närvisüsteemi häired	Peeringlus	Sage
	Peavalu	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Aeg-ajalt
Südame häired	Stenokardia	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit	Sage
	Farüingiit	Sage
	Köha	Sage
	Riniit	Sage
Seedetrakti häired	Gastroenteriit	Sage
	Kõhulahtisus	Sage
	Kõhuvalu	Sage
	Iiveldus	Sage
	Düspepsia	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt
	Tsöliaakia-sarnane enteropaatia	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Eksanteem	Aeg-ajalt
	Allergiline dermatiit	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artriit	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luude-liigeste valu	Sage
	Müalgia	Aeg-ajalt
	Lihaskrambid	Harv
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria	Sage
	Kuseteede põletik	Sage
	Äge neerupuudulikkus	Harv
	Neerupuudulikkus	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu	Sage
	Valu rindkeres	Sage
	Perifeersed tursed	Sage
	Gripilaadsed sümptomid	Sage
	Väsimus	Sage
	Näoturse	Aeg-ajalt
	Asteenia	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt
	Letargia	Harv
Uuringud	Maksaensüümide tõus	Sage
	Vere ureasisalduse suurenemine	Sage

	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine	Sage
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Harv

Üksikutel juhtudel on täheldatud rabdomüolüüsi, mis võis ajaliselt olla seotud angiotensiin II antagonistide kasutamisega. Põhjuslikku seost ei ole aga kindlaks tehtud.

Lisateave spetsiifiliste patsiendipopulatsioonide kohta

Eakatel patsientidel on hüpotensiooni esinemissagedus kergelt suurenenud. „Harva” asemel on esinemissageduseks „aeg-ajalt”.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

Puuduvad andmed olmesartaani dialüüsitavuse kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid, ATC-kood: CO9CA08.

Toimemehhanism/farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Olmesartaanmedoksomiili annustamine üks kord päevas annab tõhusa ja ühtlase vererõhu languse 24 tunniks. Sama päevase koguanuse juures andis üks kord päevas manustamine sarnase vererõhu languse nagu kaks korda päevas manustamine.

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

Olmesartaani mõju suremusele ja haigestumusele ei ole veel teada.

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

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

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

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

Esmast 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%)).

Muu teave:

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist 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, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate

riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktist imendumise kestel muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esteraaside toimetel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – olmesartaaniks.

Plasmas või ekskreetides ei ole tuvastatud intaktset olmesartaanmedoksomiili või intaktset külgahela medoksomiilrühma. Olmesartaani keskmine absoluutne biosaadavus tablettivormist oli 25,6%.

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

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

Olmesartaani farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi sugude vahel.

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

Biotransformatsioon ja eritumine

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

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

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad (üle 65 aasta)

Eakatel hüpertensiivsetel patsientidel (65...75-aastased) suurenes AUC tasakaaluolekus ligikaudu 35% võrra ja väga vanadel inimestel (≥ 75 -aastased) ligikaudu 44% võrra võrreldes noorema vanuserühmaga. See võib olla vähemalt osaliselt seotud neerufunktsiooni keskmise vähenemisega selles patsientide rühmas.

Neerukahjustus:

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

Maksakahjustus:

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

Ravimi koostoime

Sapphapete sekvestrant kolesevelaam:

Samaaegne 40 mg olmesartaanmedoksomiili ja 3750 mg kolesevelaamvesinikkloriidi manustamine tervetel vabatahtlikel põhjustas olmesartaani C_{\max} 28% ja AUC vähenemist 39%. Väiksemat mõju C_{\max} ja AUC vähenemisele, vastavalt 4% ja 15%, täheldati, kui olmesartaanmedoksomiil manustati 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi.

Olmestaani eliminatsiooni poolväärtusaeg vähenes 50...52% olenemata sellest, kas seda manustatakse samaaegselt või 4 tundi enne kolesevelaamvesinikkloriidi (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Rottide reproduktiivsusuuringus ei mõjutanud olmesartaanmedoksomiil viljakust ja puudusid tõendid teratogeense toime kohta. Sarnaselt teistele angiotensiin II antagonistidele oli ekspositsiooni järel olmesartaanmedoksomiilile järglaste elulemus vähenenud ning pärast emasloomade ekspositsiooni tiinuse hilises järgus või laktatsiooni ajal ilmnes neeruvaagna dilatatsioon. Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ühenditele on näidatud, et olmesartaanmedoksomiil on tiinetele küülikutele toksilisem kui tiinetele rottidele, siiski ei olnud viiteid lootetoksilisusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Hüdroksüpropüültselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Titaandioksiid (E 171)
Talk
Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamise eritingimusi ei ole.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriid // alumiiniumist blisterpakend.

Tabletid, 14 tk, 28 tk, 56 tk või 98 tk pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

MESAR 10 mg: 424603
MESAR 20 mg: 424703
MESAR 40 mg: 424803

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

5.12.2003/25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015