

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olimestra, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Olimestra, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Olimestra, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Olimestra 10 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg olmesartaanmedoksomiili.

#### Olimestra 20 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg olmesartaanmedoksomiili.

#### Olimestra 40 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg olmesartaanmedoksomiili.

INN. *Olmesartanum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

10 mg: Üks tablett sisaldab 54,63 mg laktoosi.  
20 mg: Üks tablett sisaldab 109,25 mg laktoosi.  
40 mg: Üks tablett sisaldab 218,5 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.  
20 mg: valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.  
40 mg: valged, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Olmesartaanmedoksomiili soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle vererõhk ei ole selle annusega piisavalt kontrollitud, võib olmesartaanmedoksomiili annust suurendada optimaalse annuseni - 20 mg üks kord ööpäevas. Kui on vajalik vererõhku veelgi langetada, võib olmesartaanmedoksomiili annust suurendada maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas või lisada raviskeemi hüdroklorotiasiid.

Olmestasartanmedoksomiili hüpertensioonivastane toime saabub 2 nädala jooksul ravi algusest ning saavutab maksimumi ligikaudu 8 nädalat pärast ravi alustamist. Seda tuleb arvestada patsiendi raviskeemi muutuste kavandamisel.

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

Üldiselt ei ole annuse kohandamine eakatel vajalik (vt allpool annustamise soovitusi neerukahjustuse korral). Vererõhku tuleks hoolikalt jälgida, kui on vajalik annuse tiitrimine maksimaalse annuseni 40 mg ööpäevas.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 20...60 ml/min) patsientidel on maksimaalne olmesartaanmedoksomiili annus 20 mg üks kord ööpäevas, kuna puudub piisav suuremate annuste kasutamise kogemus selles patsientide grupis. Olmesartaanmedoksomiili ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <20 ml/min), kuna puudub piisav kogemus selles patsientide grupis (vt lõigud 4.4, 5.2).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on soovitatav alustada ravi 10 mg olmesartaanmedoksomiili annusega üks kord ööpäevas ning maksimaalne annus ei tohiks ületada 20 mg üks kord ööpäevas. Maksakahjustusega patsientidel, kes juba saavad diureetikume ja/või teisi kõrgvererõhu ravimeid, on soovitatav vererõhu ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine. Puudub olmesartaanmedoksomiili kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidel, seega ei ole antud ravimi kasutamine selles patsientide grupis soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Olmesartaanmedoksomiili ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb sapiteede obstruktsioon (vt lõik 4.3).

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

Et parandada patsiendi ravijärgimust, on soovitatav võtta Olimestra tablett iga päev ligikaudu samal ajal, kas toiduga või ilma, näiteks hommikusöögi ajal. Tablett tuleb neelata alla koos piisava hulga vedelikuga (nt klaasi veega). Tabletti ei tohi närida.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

Sapiteede obstruktsioon (vt lõik 5.2).

Olimestra samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Intravaskulaarse veremahu langus:*

Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida (eriti esimese annuse järgselt) patsientidel, kellel on veremaht ja/või naatriumisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, piiratud soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Sellised seisundid tuleks korrigeerida enne olmesartaanmedoksomiili manustamist.

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

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või neeruhaiguse, sh neeruarteri stenoosi korral), on ravi teiste seda süsteemi mõjutavate ravimitega

seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria või harva ägeda neerupuudulikkuse tekkega. Sarnaste toimete tekkevõimalust ei saa välistada angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel.

*Renovaskulaarne hüpertensioon:*

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

*Neerukahjustus ja neeru transplantatsioon:*

Olmesartaanmedoksomiili kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust. Olmesartaanmedoksomiili kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (kreatiini kliirens <20 ml/min) (vt lõigud 4.2, 5.2). Puudub olmesartaanmedoksomiili kasutamise kogemus hiljuti neerusiirdamise läbi teinud patsientidel või lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (s.o kreatiini kliirensiga <12 ml/min).

*Maksakahjustus:*

Olmesartaanmedoksomiili kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel esineb raske maksakahjustus, kuna puudub piisav kogemus nende patsientide seas (vt lõik 4.2 annustamine kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel).

*Hüperkaleemia:*

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat.

Risk (mis võib lõppeda surmaga) 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-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite samaaegset kasutamist tuleb hinnata kasu ja riski suhet ning kaaluda teisi, alternatiivseid ravivõimalusi.

Peamised hüperkaleemia riskifaktorid, millega tuleb arvestada, on:

- diabeet, neerukahjustus, vanus (> 70 aastat).
- kombinatsioon ühe või mitme ravimiga, mis mõjutavad reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, ja/või kaaliumipreparaatidega. 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 takroliimus, trimetoprim.
- kaasuvad haigused, eelkõige dehüdratsioon, äge kardiaalne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerufunktsiooni järsk halvenemine (nt infektsioossed haigused), rakkude hävinemine (nt jäsese akuutne isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Riskirühma patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

*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 tavaliselt antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole soovitatav neil patsientidel olmesartaanmedoksomiili kasutada.

*Etmilised 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 retseptori antagonistide kasutamist ei tohiks raseduse ajal alustada. Juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad raseduda, üle viia alternatiivsele ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille raseduseaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

*Muu:*

Nagu kõigi hüpertensioonivastaste ravimite puhul, võib vererõhu liigne langetamine südame isheemiatõve või ajuveresoonkonna isheemilise haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

*Reniiin-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.

Olimestra sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidetsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Teiste ravimite toime olmesartaanmedoksomiilile:

*Kaaliumipreparaadid ja kaaliumi säästvad diureetikumid:*

Põhinedes kogemusel teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, 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.

*Muud antihüpertensiivsed ravimid:*

Olmesartaanmedoksomiili vererõhku alandavat toimet võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite samaaegne manustamine.

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d):*

MSPVA-d (kaasa arvatud atsetüülsalitsüülhape annustes >3 g/ööpäevas ja COX-2 inhibiitorid) ning angiotensiin II retseptori antagonistid võivad toimida sünergistlikult, vahendades glomerulaarfiltratsiooni. Samaaegsel MSPVA-de ja angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel on risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Soovitatav on neerufunktsiooni jälgimine ravi alguses ja regulaarne vedeliku asendamine.

Lisaks võib samaaegne ravi vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet, mis viib nende efektiivsuse osalise kadumiseni.

*Muud ravimid:*

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

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

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).

#### Olmesartaanmedoksomiili toime teistele ravimitele:

##### *Liitium:*

Teatud on pöörduvast seerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemisest 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.

##### *Muud ravimid:*

Spetsiifilistes kliinilistes uuringutes tervetel vabatahtlikel on uuritud selliseid ravimeid nagu varfariin, digoksiin, antatsiid (magneesiumalumiiniumhüdroksiid), hüdroklorotiasiid ja pravastatiin. Kliiniliselt olulisi koostoimeid 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 vahendusel metaboliseeruvate ravimite vahel.

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

### Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendid, mis puudutavad teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoriga raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplikud; samas ei saa väikest riski välistada. Kuna puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise riskide kohta, võivad sarnased ohud ilmneda ka teiste sama klassi ravimite kasutamisel. Juhul, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega peetakse hädavajalikuks, tuleb patsiendid, kes planeerivad rasestuda, üle viia alternatiivsele ravile teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, mille rasedusaegse kasutamise ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui selgub, et patsient on rase, tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on angiotensiin II retseptori 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 lõik 5.3).

Kui naine kasutas angiotensiin II antagonistit alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav loote

neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

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

### Imetamine

Olmesartaan eritub imetavate rottide piima, kuid ei ole teada kas olmesartaan eritub inimese rinnapiima. Kuna informatsioon olmesartaani kasutamise kohta imetamise ajal puudub, pole Olimestra kasutamine soovitatav ja eelistada tuleks alternatiivseid ravivõimalusi ravimitega, mille ohutusprofiil imetamise ajal on enam uuritud, eriti vastsündinute või enneaegsete imikute imetamisel.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Olimestra'i on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Üksikjuhtudel võib esineda peeringlust või väsimust nendel patsientidel, kes saavad antihüpertensiivset ravi, mis võib halvendada reaktsioonivõimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

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

Platseebokontrollitud monoteraapia uuringutes oli ainus kindlalt ravimiga seostatud kõrvaltoime peeringlus (sagedus 2,5% olmesartaanmedoksomiili ja 0,9% platseebo puhul).

Olmesartaanmedoksomiili puhul platseeboga võrreldes oli samuti mõnevõrra suurenenud hüpertriglütserideemia sagedus (2,0% vs 1,1%) ja tõusnud kreatiinfosfokinaasi tase (1,3% vs 0,7%).

### Kõrvaltoimete nimekirja koondtabel

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

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud järgnevat terminoloogiat seoses turuletulekujärgse kogemusega.

Need on loendatud organsüsteemi klasside kaupa ja reastatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist jaotust:

väga sage ( $\geq 1/10$ );

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ );

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ );

väga harv ( $< 1/10\ 000$ ),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Anafülaktilised reaktsioonid	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia		Hüperkaleemia
Närvisüsteemi häired	Peeringlus, peavalu		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo	
Südame häired		Stenokardia	
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhiit, farüingiit, kõha, riniit		
Seedetrakti häired	Gastroenteriit, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia	Oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Eksanteem, allergiline dermatiit, urtikaaria, lööve, sügelus	Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artriit, seljavalu, luudeliigeste valu	Müalgia	Lihaskrambid
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria, kuseteede põletik		Äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu, valu rindkeres, perifeersed tursed, gripilaadsed sümptomid, väsimus	Näoturse, astenia, halb enesetunne	Letargia
Uuringud	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere ureasisalduse tõus, vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus		Vere kreatiinisalduse tõus

Üksikutel juhtudel on täheldatud rabdomüolüüsi, mis võis ajaliselt olla seotud angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisega.

#### Lisateave spetsiifiliste patsiendigruppide kohta

Eakatel on hüpotensiooni esinemissagedus veidi suurem. „Harv” 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

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

Puuduvad andmed olmesartaani dialüüsivuse kohta.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiin II antagonistid, ATC-kood: C09CA08.

#### Toimemehhanism/Farmakodünaamilised toimed

Olmesartaanmedoksomiil on tugevatoimeline, suu kaudu manustatav selektiivne angiotensiin II retseptori (tüüp AT<sub>1</sub>) antagonist. Eeldatavalt blokeerib see kõik angiotensiin II vahendatud toimed (AT<sub>1</sub>) retseptoril sõltumata angiotensiin II allikast või sünteesiteest. Angiotensiin II (AT<sub>1</sub>) retseptori

selektiivne antagonism viib plasma reniinitaseme ning angiotensiin I ja II taseme tõusuni ning aldosteroonitaseme mõningase vähenemiseni plasmas.

Angiotensiin II on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi peamine vasoaktiivne hormoon, millel on oluline roll hüpertensiooni patogeneesis tüüp 1 (AT<sub>1</sub>) 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, tahhüfülaksiast pikaajalise ravi käigus ning tagasilöögiefektina tekkinud vererõhu tõusust pärast ravi katkestamist.

Olmesartaanmedoksomiili annustamine üks kord ööpäevas annab efektiivse ja ühtlase vererõhu languse 24 tunniks. Sama ööpäevase koguanuse juures andis üks kord ööpäevas manustamine sarnase vererõhu languse nagu kaks korda ööpäevas manustamine.

Pideva raviga saavutatakse maksimaalne vererõhu langus 8 nädalat pärast ravi alustamist, kuigi oluline 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.

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist 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 antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine ja jaotumine

Olmesartaanmedoksomiil on eelravim. Seedetraktist imendumise kestel muudetakse see soole limaskestas ja portaalveres esteraaside toimel 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<sub>max</sub>) saabub ligikaudu 2 tunni jooksul pärast olmesartaanmedoksomiili suukaudset manustamist ja olmesartaani



plasmakontsentratsioon suureneb 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 plasmavalkudega seonduvate ravimitega on madal (mida kinnitab kliiniliselt oluliste koostoimete puudumine varfariiniga). Olmesartaani seondumine vererakkudega on ebaoluline. Keskmise jaotusruumala pärast intravenooset annustamist on väike (16...29 l).

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Plasma üldkliirens oli üldjuhul 1,3 l/h (CV, 19%) ning see oli suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Pärast <sup>14</sup>C-märgistatud olmesartaanmedoksomiili ühekordset suukaudset manustamist eritus 10...16% manustatud radioaktiivsusest uriiniga (suur enamus 24 h 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. Kuna suur osa olmesartaani eritatakse sapiga, on vastunäidustatud selle kasutamine sapiteede sulguse korral (vt lõik 4.3).

Olmesartaani terminaalne eliminatsiooni 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/h ja annusest sõltumatu.

#### Farmakokineetika erinevates patsiendirühmades

*Eakad (65-aastased või vanemad):*

Eakatel hüpertensioonivõetel patsientidel (vanuses 65...75 aastat) suurenes AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) püsiseisundi tingimustes ligikaudu 35% ning väga eakatel patsientidel ( $\geq$  75-aastased) ligikaudu 44% võrreldes noorema vanusegrupiga. See võib olla vähemalt osaliselt seotud keskmise neerufunktsiooni vähenemisega selles grupis.

*Neerukahjustus:*

Neerukahjustusega patsientidel suurenes AUC püsikontsentratsiooni tingimustes kerge, mõõduka ja raske neerukahjustuse korral vastavalt 62%, 82% ja 179%, võrreldes tervete kontrollgrupi isikutega (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 AUC uuesti ligikaudu 65% suurem kui tervetel kontrollgrupis. Olmesartaani keskmised  $C_{max}$  väärtused olid tervetel ja maksakahjustusega patsientidel sarnased. Olmesartaanmedoksomiili ei ole hinnatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid olmesartaanmedoksomiilil teistele AT<sub>1</sub> retseptori antagonistidele ja AKE inhibiitoritele sarnased toimed: tõusnud vere urea (BUN) ja

kreatiniini tase (AT<sub>1</sub> retseptori blokeerimisest tulenevate neeru funktsionaalsete muutuste tõttu); südame 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 ilmnenud ka teiste AT<sub>1</sub> 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 jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia/hüperplaasia. Nendel muutustel, mis on tüüpilised AKE inhibiitorite klassile ja teistele AT<sub>1</sub> retseptori antagonistidele, ei näi olevat mingit kliinilist tähtsust.

Sarnaselt teistele AT<sub>1</sub> retseptori antagonistidele suurendas olmesartaan *in vitro* rakukultuurides kromosoomis katkemiste teket. Selliseid toimeid ei ilmnenud 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.

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

Rottide reproduktiivsusuuritus 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  
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Titaandioksiid  
Talk  
Makrogool 3000  
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

### **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 (OPA/Al/PVC foolium, Al foolium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

HDPE tabletipurk PP kinnitusega, kuivatusainega: 100 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto,  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 691410

20 mg: 691310

40 mg: 691510

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015**