

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olmesartan medoxomil Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olmesartan medoxomil Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Olmesartan medoxomil Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Olmesartan medoxomil Krka 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg

Yksi tabletti sisältää 57,50 mg laktoosimonohydraattia.

20 mg

Yksi tabletti sisältää 115,00 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg

Yksi tabletti sisältää 230,00 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg: valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrettu merkintä S1; tabletin halkaisija: 6,5 mm, paksuus 2,4–3,4 mm.

20 mg: valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrettu merkintä S2; tabletin halkaisija: 8 mm, paksuus 3,4–4,5 mm.

40 mg: valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrettu merkintä S3; tabletin mitat: 13 x 8 mm, paksuus 4,3–5,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertension hoito aikuisilla.

Lasten ja nuorten (6-18 vuotiaat) hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos olmesartaanimedoksomiilia on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin vuorokausiannos voidaan nostaa 20 mg:aan, joka on optimaalinen annos. Jos edellytetään huomattavaa verenpaineen laskua, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan suurentaa enintään 40 mg:aan päivässä tai lisätä hoitoon hydroklooritiatsidi.

Olmესartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja se on suurimmillaan noin 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Tämä on otettava huomioon, kun harkitaan potilaan annostuksen muuttamista.

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäille potilaille ei tavallisesti tarvita erityistä annostuksen mukauttamista (katso alla annossuositukset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Jos annoksen suurentaminen vähitellen enimmäisannokseen 40 mg:aan päivässä on aiheellista, verenpainetta on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta

Enimmäisannostus potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 20–60 ml/min) on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, koska tässä potilasryhmässä kokemukset suuremmista annoksista ovat vähäiset. Olmesartaanimedoksomiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 20 ml/min), koska tästä potilasryhmästä ei ole kokemuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Suositusannoksia ei ole tarpeen muuttaa, vaikka potilaalla olisi lievä maksan vajaatoiminta. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan alkuannosta 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Enimmäisannosta 20 mg kerran päivässä ei pidä ylittää. Verenpaineen ja munuaistoiminnan huolellinen seuranta on suositeltavaa, kun hoidetaan maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, jotka jo saavat diureetteja ja/tai muita verenpainelääkkeitä. Kokemusta ei ole olmesartaanimedoksomiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä käyttöä tämän takia suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Olmesartaanimedoksomiilia ei pidä käyttää potilaille, joilla on sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin)

Olmесartaanimedoksomiilin suositeltu aloitusannos 6 vuotta täyttäneille alle 18-vuotiaille lapsille on 10 mg kerran päivässä. Lapsilla, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin vuorokausiannos voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä. Jos verenpainetta pitää laskea vielä lisää, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan päivässä lapsille, jotka painavat ≥ 35 kg. Alle 35 kg painavien lasten vuorokausiannos saa olla enintään 20 mg.

Muut pediatriset potilaat

Olmесartaanimedoksomiilin turvallisuutta ja tehoa 1–5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Olmесartaanimedoksomiilia ei pidä käyttää alle 1-vuotiaiden lasten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi ja koska tietoja tästä ikäryhmästä ei ole.

Antotapa

Hoitomyöntyvyyden kannalta on suositeltavaa, että Olmesartan medoxomil Krka -tabletit otetaan joka päivä samaan aikaan, aterian yhteydessä tai ilman ateriaa, esimerkiksi aamiaisaikaan. Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillisen vettä) kanssa. Tablettia ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Sappiteiden tukos (ks. kohta 5.2).

Olmesartan medoxomil Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-vaiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje:

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama volyymin ja/tai natriumin vaje. Tällaiset tilat pitää hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiilin antamista.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut:

Potilailla, joilla verisuonitonos ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai vain yhden toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirto:

Kun olmesartaanimedoksomiilia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on suositeltavaa, että kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia seurataan säännöllisin väliajoin.

Olmesartaanimedoksomiilin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Olmesartaanimedoksomiilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto tai joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinin puhdistuma on $< 12 \text{ ml/min}$), ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi olmesartaanimedoksomiilin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (katso annossuositukset potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta kohdasta 4.2).

Hyperkalemia:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa.

Hyperkalemian yhteydessä on riski, että tällainen tila voi johtaa kuolemaan. Tämä riski on suurentunut iäkkäillä, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja diabeetikoilla, kaliumarvoja mahdollisesti suurentavia

muita lääkevalmisteita samanaikaisesti käytävillä ja/tai potilailla, joilla on muita samanaikaisia tällaiseen tilaan vaikuttavia tekijöitä.

Ennen muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on arvioitava hoidon riski–hyöty-suhde ja harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Hyperkalemian keskeisiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- yhden tai useamman reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavan lääkevalmisteiden ja/tai kaliumlisän samanaikainen käyttö. Jotkut lääkevalmisteet tai tiettyyn terapiaryhmään kuuluvat lääkevalmisteet saattavat edistää hyperkalemian kehittymistä: kaliumia sisältävät suolankorvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet (NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi
- muut samanaikaiset tällaiseen tilaan vaikuttavat tekijät, etenkin elimistön kuivumistila, äkillinen sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudit), solulyysi (esim. äkillinen raajaiskemiat, rhabdomyolyysi, laajentunut trauma).

Riskipotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Litium:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin litiumin ja olmesartaanimedoksomiilin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia:

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- tai mitraaliläppäahtauma tai hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Primaarinen aldosteronismi:

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi olmesartaanimedoksomiilia ei suositella tällaisille potilaille.

Keliakiatyyppinen suolisairaus:

Olmesartaania käyttävillä potilailla on joitakin kuukausia tai vuosia kestäneen hoidon jälkeen raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteista kroonista ripulia, jonka syynä on mahdollisesti paikallinen viivästynyt yliherkkyysoire ja johon liittyy huomattavaa laihtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana, muut syyt on suljettava pois. Jos muuta syytä ei todeta, olmesartaanimedoksomiilihoidon lopettamista on harkittava. Jos oireet häviävät ja keliakiatyyppinen suolisairaus on varmistettu koepalan perusteella, olmesartaanimedoksomiilihoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Etiset erot:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihoisissa kuin valkoihoisissa. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muuta:

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Olmesartan medoxomil Krka sisältää laktoosia: Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pediatriset potilaat:

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Ei tiedetä, ovatko yhteisvaikutukset lapsilla samanlaisia kuin aikuisilla.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olmesartaanimedoksomiiliin

Kaliumvalmisteet ja kaliumia säästävät diureetit:

Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä ei tämän takia suositella.

Muut verenpainelääkkeet:

Muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä olmesartaanimedoksomiiliin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit):

Tulehduskipulääkkeet (mm. asetyylisalisyylihappo annoksina > 3 g/vrk ja COX-2:n estäjät) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat voivat toimia synergistisesti vähentämällä glomerulusfiltraatiota. Tulehduskipulääkkeiden ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteiskäyttö lisää akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa suositellaan, samoin kuin potilaan säännöllistä nesteytystä.

Yhteiskäyttö voi lisäksi vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta johtuen niiden tehon osittaiseen häviämiseen.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin systeemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$).

Olmesartaanimedoksomiiliin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää

lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksoomiilin antoa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Muut valmisteet:

Antasidihoidon (alumiinimagnesiumhydroksidi) jälkeen havaittiin olmesartaanin biologisessa hyväksikäytettävyydessä lievää laskua. Varfariinin ja digoksiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut olmesartaanin farmakokinetiikkaan.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Olmesartaanimedoksoomiilin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Litium:

Korjaantuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta on raportoitu ilmenneen käytettäessä samanaikaisesti litumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Siksi olmesartaanimedoksoomiilin ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan.

Muut valmisteet:

Terveille vapaaehtoisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu mm. varfariinia, digoksiinia, antasidia (magnesiumalumiinihydroksidi), hydroklooritiatsidia ja pravastatiinia. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu, eikä nimenomaan olmesartaanimedoksoomiililla ollut merkittävää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Olmesartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää estovaikutusta *in vitro* ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 eikä sillä ollut indusoivaa vaikutusta rotan sytokromi P450 -aktiivisuuteen tai vaikutus siihen oli hyvin vähäinen. Siksi *in vivo* -interaktiotutkimuksia ei tehty tunnetuilla sytokromi P450 -entsyymien estäjillä tai indusojilla, eikä olmesartaanin ja edellä mainittujen sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen terveydelle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3.)

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Olmestasartaani erittyy imettävien rottien maitoon, mutta ei tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen maitoon. Koska Olmesartan medoxomil Krka -valmisteeseen käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, valmisteeseen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Muu hoito turvallisemmaksi tiedetyllä valmisteella on suositeltavaa, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olmestasartan medoxomil Krka -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa esiintyä toisinaan heitehuimausta tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Olmestasartaanimedoksoimiilihoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky (7,7 %), influenssan kaltaiset oireet (4,0 %) ja heitehuimaus (3,7 %).

Lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksissa ainoa hoitoon yksiselitteisesti liittynyt haittavaikutus oli heitehuimaus (ilmaantuvuus 2,5 % olmesartaanimedoksoimiilin käytön yhteydessä ja 0,9 % lumelääkkeen yhteydessä).

Myös hypertriglyseridemian (2,0 % vs. 1,1 %) ja kohonneiden kreatiiniinipitoisuuksien (1,3 % vs. 0,7 %) ilmaantuvuus oli jonkin verran suurempi olmesartaanimedoksoimiilin käytön yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen.

Haittavaikutustaulukko:

Olmestasartaanimedoksoimiilillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeen tehdyissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa raportoiduista haittavaikutuksista esitetään yhteenveto seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin käyttäen seuraavaa luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Veri ja imukudos	trombosytopenia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen reaktio	melko harvinainen

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	hypertriglyseridemia	yleinen
	hyperurikemia	yleinen
	hyperkalemia	harvinainen
Hermosto	heitehuimaus	yleinen
	päänsärky	yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus	melko harvinainen
Sydän	angina pectoris	melko harvinainen
Verisuonisto	hypotensio	harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	keuhkoputkitulehdus	yleinen
	nielutulehdus	yleinen
	yskä	yleinen
	nuha	yleinen
Ruoansulatuselimistö	maha-suolitulehdus	yleinen
	ripuli	yleinen
	vatsakipu	yleinen
	pahoinvointi	yleinen
	dyspepsia	yleinen
	oksentelu	melko harvinainen
	keliakiatyyppinen suolistosairaus (ks. kohta 4.4)	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	eksanteema	melko harvinainen
	allerginen ihotulehdus	melko harvinainen
	Urtikaria	melko harvinainen
	ihottuma	melko harvinainen
	kutina	melko harvinainen
	angioedeema	harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	niveltulehdus	yleinen
	selkäkipu	yleinen
	luustokipu	yleinen
	lihassärky	melko harvinainen
	lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	verivirtsaisuus	yleinen
	virtsatieinfektio	yleinen
	akuutti munuaisten toiminnan pettäminen	harvinainen
	munuaisten vajaatoiminta	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kipu	yleinen
	rintakipu	yleinen
	raajojen turvotus	yleinen
	influenssan kaltaiset oireet	yleinen
	väsytys	yleinen
	kasvojen turvotus	melko harvinainen
	astenia	melko harvinainen
	sairauden tunne	melko harvinainen
letargia	harvinainen	
Tutkimukset	kohonneet maksaentsyymipitoisuudet	yleinen
	kohonnut veren ureapitoisuus	yleinen
	kohonnut veren kreatiiniinipitoisuus	yleinen
	kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	harvinainen

Rabdomyolyyysiä on raportoitu yksittäisinä tapauksina, joissa on ollut ajallinen yhteys angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön.

Lisätietoja erityisistä potilasryhmistä

Lääkällä potilailla hypotension esiintymistiheys on jonkin verran suurentunut (harvinaisesta melko harvinaiseen).

Pediatriset potilaat

Olmesartaanimedoksoomiilin turvallisuutta seurattiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 361:llä iältään 1–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella. Vaikka haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, seuraavien tapahtumien esiintyvyys oli suurempi lapsilla:

- Nenäverenvuoto on lapsilla yleinen haittavaikutus ($\geq 1/100$, $< 1/10$), jota ei ole raportoitu aikuisilla.
- Hoidosta johtuvan heitehuimauksen ja päänsäryn esiintyvyys lähes kaksinkertaistui suurta olmesartaanimedoksoomiiliannosta saaneilla 6–17-vuotiailla lapsilla 3 viikon pituisen sokkoutetun tutkimuksen aikana.

Olmesartaanimedoksoomiilin yleinen turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla ei merkittävästi eroa turvallisuusprofiilista aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisille on saatavilla erittäin vähän tietoja. Yliannostuksen todennäköisin vaikutus on hypotensio. Yliannostuksen sattuessa potilasta on seurattava seurata tarkasti, ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Olmesartaanin poistamisesta dialyysin avulla ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA08

Vaikutusmekanismi / farmakodynaamiset vaikutukset

Olmesartaanimedoksoomiili on tehokas, nieltynä vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää kaikki AT₁-reseptorin välittämät angiotensiini II:n vaikutukset riippumatta angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesisireitistä. Angiotensiini II

(AT₁) -reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä pienentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa tyypin 1 (AT₁) -reseptorin kautta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Verenpainetaudin yhteydessä olmesartaanimedoksimiili aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen laskun. Ensimmäiseen annokseen liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfyksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole todisteita.

Yksi päiväannos olmesartaanimedoksimiilia alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisten 24 tunnin ajan. Yksi päiväannos alensi verenpainetta yhtä paljon kuin kaksi päiväannosta, kun päivän kokonaisannostus oli yhtä suuri.

Jatkuvassa hoidossa suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa jo 2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Kun olmesartaanimedoksimiilia käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaineen lasku tehostuu ja yhteiskäyttö on hyvin siedetty.

Olmesartaanin vaikutuksia kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -tutkimuksessa selvitettiin, voiko olmesartaanihoito viivästyttää mikroalbuminurian alkamista. Tutkimukseen osallistui 4 447 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli normoalbuminuria ja vähintään yksi muu kardiovaskulaarisairauden riskitekijä. Seuranta-aika oli 3,2 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä jotakin muuta verenpainelääkettä, pois lukien ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat.

Ensisijaisen päätapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkitsevästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienemä ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Mikroalbuminuria kehittyi olmesartaaniryhmässä 8,2 % :lle potilaista (178 potilasta 2 160 potilaasta) ja lumeryhmässä 9,8 % :lle potilaista (210 potilasta 2 139 potilaasta).

Toissijaisten päätapahtumien osalta kardiovaskulaaritapahtumia ilmeni olmesartaaniryhmässä 96 potilaalla (4,3 %) ja lumeryhmässä 94 potilaalla (4,2 %). Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (15 potilasta (0,7 %) vs. 3 potilasta (0,1 %)), vaikka ei-fataalien aivohalvausten (14 potilasta (0,6 %) vs. 8 potilasta (0,4 %)) ja ei-fataalien sydäninfarktien ilmaantuvuus (17 potilasta (0,8 %) vs. 26 potilasta (1,2 %)) sekä muista kuin kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus (11 potilasta (0,5 %) vs. 12 potilasta (0,5 %)) olivat samaa luokkaa. Kokonaiskuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä numeerisesti suurempi (26 potilasta (1,2 %) vs. 15 potilasta (0,7 %)), mihin vaikutti pääasiassa fataalien kardiovaskulaaritapahtumien suurempi määrä.

Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) -tutkimuksessa selvitettiin olmesartaanin vaikutusta munuais- ja kardiovaskulaarisairauksien hoitotuloksiin. Tutkimukseen osallistui 577 satunnaistettua japanilaista ja kiinalaista tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli selvä nefropatia. Seuranta-aika oli 3,1 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä muita verenpainelääkkeitä, myös ACE:n estäjiä.

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäiseen seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumiseen, loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen, mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika) ilmeni olmesartaaniryhmässä 116 potilaalla (41,1 %) ja lumeryhmässä 129 potilaalla (45,4 %) (riskisuhde 0,97, 95 %:n luottamusväli 0,75–1,24, $p = 0,791$). Yhdistetty toissijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma ilmeni olmesartaaniryhmässä 40 potilaalla (14,2 %) ja lumeryhmässä 53 potilaalla (18,7 %). Yhdistettyyn kardiovaskulaariseen päätetapahtumaan kuului kardiovaskulaarisista syistä johtunut kuolema (olmesartaaniryhmässä 10 potilasta (3,5 %) ja lumeryhmässä 3 potilasta (1,1 %)), kokonaiskuolleisuus (19 potilasta (6,7 %) vs. 20 potilasta (7,0 %)), ei-fataali aivohalvaus (8 potilasta (2,8 %) vs. 11 potilasta (3,9 %) ja ei-fataali sydäninfarkti (3 potilasta (1,1 %) vs. 7 potilasta (2,5 %)).

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints,)-tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Olmესartaanimedoksoomiilin verenpainetta alentavaa vaikutusta pediatrisilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 302 korkeaa verenpainetta sairastavaa 6–17-vuotiasta potilasta. Tutkimuspopulaatio muodostui pelkästään mustaihoisten kohortista, johon kuului 112 potilasta, ja erirotuisisten potilaiden kohortista, johon kuului 190 potilasta, joista 38 oli mustaihoisia. Hypertensio oli etiologialtaan pääasiassa primaarista hypertensiota (87 %:lla tutkittavista mustaihoisten kohortissa ja 67 %:lla tutkittavista erirotuisien kohortissa). 20 – < 35 kg painavat potilaat satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksoomiilia 2,5 mg (pieni annos) tai 20 mg (suuri annos) kerran vuorokaudessa ja ≥ 35 kg painavat tutkittavat satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksoomiilia 5 mg (pieni annos) tai 40 mg (suuri annos) kerran vuorokaudessa. Olmesartaanimedoksoomiili pienensi merkittävästi sekä systolista että diastolista verenpainetta painon suhteen korjatulla annosriippuvaisella tavalla. Sekä pieni että suuri olmesartaanimedoksoomiiliannos pienensi systolista verenpainetta merkittävästi lähtötilanteesta (pieni annos 6,6 mmHg ja suuri annos 11,9 mmHg). Tämä vaikutus havaittiin myös kahden viikon pituisen satunnaistetun lääkkeen käytön lopetusvaiheen aikana, jolloin sekä keskimääräisessä systolisessa että diastolisessa verenpaineessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä rebound-vaikutus lumelääkeryhmässä verrattuna olmesartaanimedoksoomiilia saaneiden ryhmään. Hoito oli tehokas molemmissa pediatristen potilaiden ryhmissä: sekä potilailla, joilla oli primaarinen hypertensio, että potilailla, joilla oli

sekundaarinen hypertensio. Kuten aikuisillakin, verenpaineen alenemat olivat pienempiä mustaihoisilla potilailla.

Samassa tutkimuksessa 59 iältään 1–5-vuotiasta vähintään 5 kg painavaa potilaista sai olmesartaanimedoksomiilia 0,3 mg/kg kerran vuorokaudessa kolmen viikon ajan tutkimuksen avoimessa vaiheessa ja sen jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksomiilia tai lumelääkettä kaksoissokkoutetussa vaiheessa. Lääkkeen lopettamisvaiheen toisen viikon lopussa keskimääräinen systolinen/diastolinen verenpaine oli olmesartaanimedoksomiiliryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla alimmillaan 3/3 mmHg pienempi; tämä verenpaineen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 % :n luottamusväli -2-7/-1-7).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Olmესartaanimedoksomiili on aihiolääke, joka muuttuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi, suoliston limakalvon ja porttilaskimon veren esteraasien vaikutuksesta imeytyessään maha-suolikanavasta.

Plasmasta tai eritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksomiilia tai muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

Olmесartaanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 2 tunnissa olmesartaanimedoksomiilin oraalista annosta, ja olmesartaanin pitoisuus plasmassa kasvaa suurin piirtein lineaarisesti, kun kerta-annosta suurennetaan noin 80 mg:aan asti.

Ruudalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen ja siksi olmesartaanimedoksomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjän mahaan.

Olmесartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmесartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden välillä on pieni (koska olmesartaanimedoksomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä interaktioita). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus suoneen annon jälkeen on pieni (16–29 l).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ^{14}C -merkityn olmesartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan (suurin osa 24 tunnin kuluessa lääkkeen otosta) ja loput ulosteeseen. 25,6 % :n hyötyosuuden perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuaiserytyksen (noin 40 %) että maksan/sapen eritteiden (noin 60 %) kautta. Kaikki jäljelle jäänyt radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei löytynyt. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

Olmесartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 10–15 tuntia usean oraalisen annon jälkeen. Vakaa tila saavutettiin muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen, eikä kertymistä havaittu toistuvasti otettaessa 14 päivän jälkeen. Munuaisten puhdistuma oli noin 0,5–0,7 litraa tunnissa annostuksesta riippumatta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat):

Olmestasartaanin vakaan tilan AUC suureni iäkkäillä (65–75-vuotiailla) verenpainepotilailla noin 35 % ja erittäin iäkkäillä (yli 75-vuotiailla) potilailla noin 44 % nuorempiin ikäryhmiin verrattuna. Tämä saattaa ainakin osittain liittyä munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikentymiseen näissä potilasryhmissä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaissa, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurenivat terveisiin verrokkeihin verrattuna. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla nousu oli 62 %, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisesti annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat terveisiin verrattuna 6 % ja 65 % korkeammat potilaissa, joilla oli lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli terveissä vapaaehtoisissa 0,26 %, lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa 0,34 % ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa 0,41 %. Toistuvan annon jälkeen olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa oli jälleen noin 65 % suurempi kuin terveissä vapaaehtoisissa. Olmesartaanin keskimääräiset C_{max} -arvot olivat samansuuruisia maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä tutkimushenkilöillä. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat:

Olmestasartaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin 1–16-vuotiailla hypertensiivisillä pediatrisilla potilailla. Potilaan painon suhteen korjattu olmesartaanin puhdistuma oli pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla pediatrisista tutkittavista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 3750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus (C_{max}) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenivät vähemmän (C_{max} pieneni 4 % ja AUC 15 %), kun olmesartaanimedoksomiilia annettiin 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia. Olmesartaanin eliminaation puoliintumisaika lyheni 50–52 % huolimatta siitä, annettiinkö olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiilin todettiin aiheuttavan samanlaisia vaikutuksia kuin muut AT_1 -reseptorin salpaajat ja ACE:n estäjät: kohonnut veren ureapitoisuus (BUN) ja kreatiniinipitoisuus (mikä johtuu AT_1 -reseptorien eston aiheuttamista toiminnallisista muutoksista munuaisissa), sydämen painon lasku, punasoluarvojen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) lasku, merkit munuaisten kudonvaurioista (munuaisten epiteelin uusiutuvat haavaumat, tyvikalvon paksuuntuminen, tiehyiden laajentuminen). Näitä olmesartaanimedoksomiilin farmakologisen toiminnan aiheuttamia haittavaikutuksia on ilmennyt myös muilla AT_1 -reseptoriensalpaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä kokeissa, ja niitä voidaan estää antamalla samanaikaisesti oraalisesti natriumkloridia.

Molemmassa lajeissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka tunnetaan ACE:n estäjien ja muiden AT₁-reseptoriensalpaajien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Muiden AT₁-reseptorien salpaajien lailla olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän koromosomekatkosten esiintymisyleisyyttä soluviljelmissä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei havaittu lukuisissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa olmesartaanimedoksomiilia käytettiin hyvin suurina oraalisisina annoksina 2000 mg/kg saakka. Genotoksisuustestien yhdistetyt tulokset viittaavat siihen, ettei olmesartaanilla mitään todennäköisimmin ole genotoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Olmestasartaanimedoksomiili ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä 2-vuotisessa tutkimuksessa, eikä kahdessa transgeenisillä hiirillä tehdyssä, kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa.

Rottien lisääntymistutkimuksissa olmesartaanimedoksomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisiä vaikutuksia todettu. Kuten muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä, jälkeläisten kuolleisuus kasvoi olmesartaanimedoksomiilille altistumisen jälkeen, ja munuaisaltaan laajentumista havaittiin emien altistuttua tiineyden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana. Muiden verensäilytyslääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksomiili osoittautui toksisemmaksi tiineille kaneille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksista vaikutusta ei kuitenkaan ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosimonohydraatti

Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Titaanidioksidi

Talkki

Makrogoli 3000

Poly(vinyylialkoholi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC-kalvo/alumiinikalvo – läpinäkymätön): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84,

90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Tablettipurkki (HDPE – läpinäkymätön), muovinen kierrekorkki (PP), joka sisältää kuivausainetta:
100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 33452

20 mg: 33453

40 mg: 33454

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2017