

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olmesartan medoxomil Stada 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olmesartaanimedoksomilia.

Olmesartan medoxomil Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomilia.

Olmesartan medoxomil Stada 40 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Olmesartan medoxomil Stada 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35,25 mg laktoosimonohydraattia.

Olmesartan medoxomil Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70,50 mg laktoosimonohydraattia.

Olmesartan medoxomil Stada 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 141,00 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoisia, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm.

20 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoisia, pyöreitä, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 8 mm.

40 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoisia, soikeita, kaksoiskupera kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat pituudeltaan 15 mm ja leveydeltään 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun alkuannos olmesartaanimedoksomilia on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiliin vuorokausiannos

voidaan nostaa 20 mg:aan, joka on optimaalinen annos. Jos edellytetään huomattavaa verenpaineen laskua, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa 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 ei tavallisesti tarvita erityistä annostuksen mukauttamista (katso alla annossuositukset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Jos annoksen nostaminen vähitellen enimmäisannokseen 40 mg 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 kokemukset tässä potilasryhmässä ovat vähäiset (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Suositusannoksia ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on 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 olmesartaanimedoksomiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ei ole, 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

Olmесartaanin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Olmесartaanimedoksomiilin käyttöä alle 1-vuotiaille lapsille ei turvallisuussyistä suositella, ja koska tietoja tästä ikäryhmästä ei ole saatavilla..

Antotapa

Hoito-ohjeiden noudattamisen kannalta on suositeltavaa, että olmesartaanitabletit 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 (katso kohdat 4.4 ja 4.6).
- Sappiteiden tukos (katso kohta 5.2).
- Olmesartan medoxomil Stada -valmisteiden käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, 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 vaja. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiiin antamista.

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

Potilailla, joilla verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on muuhun tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon 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 munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai vain yhden toimivan munuaisten valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirto:

Kun olmesartaanimedoksomiiia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on suositeltavaa, että seerumin kalium- ja kreatiinipitoisuuksia seurataan säännöllisin väliajoin. Olmesartaanimedoksomiiin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 20 ml/min) (katso kohdat 4.2, 5.2).

Olmesartaanimedoksomiiin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto tai joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinin puhdistuma on < 12 ml/min), ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta:

Kokemusta valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ei ole. Siksi olmesartaanimedoksomiiin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (katso annossuosituksukset 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 käyttävillä 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 (ks myös jäljempänä kohta Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto).

Hyperkalemian keskeisiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

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

Riskipotilaiden seerumin kaliumtason huolellista seuranta suositellaan (katso kohta 4.5).

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.

Litium:

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

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia:

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

Primaarinen aldosteronismi:

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi olmesartaanimedoksomiilia ei suositella tällaisille potilaille.

Keliakiatyypinen 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 olmesartaanin hoidon aikana, muut syyt on suljettava pois. Jos muuta syytä ei todeta, olmesartaanimedoksomiilihoitoon lopettamisesta on harkittava. Jos oireet häviävät ja keliakiatyypinen suolisairaus on varmistettu koepalan perusteella, olmesartaanimedoksomiilihoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Etniset erot:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihosisissa kuin valkoihosisissa. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihosten verenpainepotilaiden keskuudessa.

Raskaus:

Hoitoa angiotensiini II -reseptorin salpaajalla ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa 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.

Tämä lääke 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

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olmesartaanimedoksimiiliin:

Muut verenpainelääkkeet:

Muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä olmesartaanimedoksimiiliin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat tai aliskireeni:

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 vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumvalmisteet ja kaliumia säästävät diureetit:

Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumvalmisteiden, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö saattaa nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (katso kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä ei tämän takia suositella.

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö:

Tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien asetyylisalisyylihapo annoksina > 3 g/vrk ja myös COX-2:n estäjät) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat voivat toimia synergistisesti vähentämällä glomerulusiltraatiota. 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 johtaen niiden tehon osittaiseen häviämiseen.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin systeemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$). Olmesartaanimedoksimiiliin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksimiiliin 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.

Olmesartaanimedoksimiiliin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Litium:

Korjaantuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta on raportoitu ilmenneen käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Siksi olmesartaanimedoksimiiliin 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 merkitseviä

yhteisvaikutuksia ei havaittu, eikä nimenomaan olmesartaanimedoksomiililla ollut merkitsevää 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, tai vaikutus oli hyvin vähäinen, rotan sytokromi P450-aktiivisuuteen. Siksi *in vivo* -interaktiotutkimuksia ei tehty tunnetuilla sytokromi P450-entsyymien estäjillä tai indusojilla, eikä kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ole odotettavissa olmesartaanin ja yllämainittujen sytokromi P450-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä.

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. *Vaikka angiotensiini II -reseptorin salpaajien riskistä ei ole kontrolloitua epidemiologista tietoa, tähän lääkeryhmään kuuluvilla lääkkeillä voi olla samankaltaisia riskejä.* Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa 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, hyperkalemiaa). (Ks. myös kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Olmesartaani erittyy imettävien rottien maitoon, mutta ei tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen maitoon. Koska olmesartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, olmesartaanin 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

Olmesartaanilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa esiintyä toisinaan heitehuimausta tai väsymystä, jotka saattavat heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Olmesartaanin hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky (7,7 %), influenssan kaltaiset oireet (4,0 %) ja heitehuimaus (3,7 %). Lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa ainoa hoitoon yksiselitteisesti liittynyt haittavaikutus oli heitehuimaus (ilmaantuvuus 2,5 % olmesartaanimedoksomiilin käytön yhteydessä ja 0,9 % lumelääkkeen yhteydessä).

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

Haittavaikutustaulukko:

Kliinisiin tutkimuksiin, markkinoille tulon jälkeen tehtyihin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaniraportointiin perustuvista olmesartaanin haittavaikutuksista esitetään yhteenveto seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavaa termistöä käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$).

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Hypertriglyseridemia, hyperurikemia

Harvinainen: Hyperkalemia

Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Kiertohuimaus

Sydän

Melko harvinainen: Angina pectoris

Verisuonisto

Harvinainen: Hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, nuha

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Maha-suolitulehdus, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia

Melko harvinainen: Oksentelu

Hyvin harvinainen: Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: Eksanteema, allerginen ihotulehdus, urtikaria, ihottuma, kutina

Harvinainen: Angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelulehdus, selkäkipu, luustokipu

Melko harvinainen: Lihassärky

Harvinainen: Lihasspasmit

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Verivirtsaisuus, virtsatieinfektio

Harvinainen: Akuutti munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Kipu, rintakipu, raajojen turvotus, influenssan kaltaiset oireet, väsymys
Melko harvinainen: Kasvojen turvotus, astenia, sairauden tunne
Harvinainen: Letargia

Tutkimukset

Yleinen: Kohonneet maksaentsyymipitoisuudet, kohonnut veren ureapitoisuus, kohonnut veren kreatiiniinipitoisuus
Harvinainen: Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus

Yksittäisiä rabdomyolyyysitapauksia on raportoitu, ja ne ovat liittyneet ajallisesti angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön.

Lisätietoja erityisistä potilasryhmistä

Pediatriset potilaat:

Olmesartaanin turvallisuutta tutkittiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 361 potilaalla (ikäryhmä 1-17-vuotiaat). Raportoidut haittapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin aikuisilla, mutta seuraavia ilmeni useammin lapsilla:

- Epistaksis on lapsilla tavallinen haittapahtuma ($\geq 1/100$:sta $< 1/10$:aan), jota ei ole raportoitu aikuisilla.
- Kolme viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa hoitoa vaativan heitehuimauksen ja päänsäryn esiintyvyys 6–17-vuotiailla lapsilla lähes kaksinkertaistui ryhmässä, jossa olmesartaaniannostus oli suuri.

Yleisesti ottaen olmesartaanin turvallisuusprofiili lapsilla oli samanlainen kuin aikuisilla.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat):

Iäkkäillä potilailla hypotension esiintyvyys on lisääntynyt harvinaisesta melko harvinaiseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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 tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Olmesartaanin poistosta dialyysin avulla ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi C09C A08.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yksi päiväannos olmesartaanimedoksoomiilia 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 olmesartaanimedoksoomiilia 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 tyyppin 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 päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkittävästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienenemä 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 päätetapahtumien 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 tyyppin 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 %)).

Pediatriset potilaat:

Olmesartaanimedoksoomiilin verenpainetta alentavia vaikutuksia pediatriisilla potilailla tutkittiin satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 302 hypertensiivisellä potilaalla (ikäryhmä 6-17-vuotiaat). Yhdessä tutkimusryhmässä oli 112 tummaihoista potilasta ja toisessa 190 etnisiltä taustoiltaan erilaista potilasta, joista 38 oli mustaihoista. Enemmistöllä potilaista oli essentiaali hypertensio (87 % mustaihoisten ryhmästä ja 67 % eri etnisiä taustoja edustavasta ryhmästä). 20– < 35 kg painavat potilaat satunnaistettiin saamaan 2,5 mg (pieni annos) tai 20 mg (suuri annos) olmesartaanimedoksoomiilia kerran päivässä, ja ≥ 35 kg painavat potilaat satunnaistettiin saamaan 5 mg (pieni annos) tai 40 mg (suuri annos) olmesartaanimedoksoomiilia kerran päivässä. Olmesartaanimedoksoomiili alensi merkittävästi sekä systolista että diastolista verenpainetta painon ja annoksen mukaan suhteutetusti. Sekä pieninä että suurina annoksina olmesartaanimedoksoomiili alensi merkittävästi systolista verenpainetta, pieninä annoksina 6,6 mmHg ja suurina annoksina 11,9 mmHg lähtötasosta. Vaikutus havaittiin vielä kaksi viikkoa kestäneen satunnaistetun keskeyttämisen vaiheen aikana, jolloin lumeryhmässä havaittiin keskimääräisessä systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa tilastollisesti merkittävä rebound-ilmiö olmesartaanimedoksoomiilia saaneeseen ryhmään verrattuna. Hoito tehoi, sekä primaarista että sekundaarista hypertensiota sairastaviin lapsiin. Kuten aikuispotilaillakin on havaittu, verenpaine aleni vähemmän tummaihoisilla lapsilla.

Samassa tutkimuksessa 59 1–5-vuotiasta potilasta, joiden paino oli ≥ 5 kg, saivat avoimessa vaiheessa 0,3 mg/kg olmesartaanimedoksoomiilia kerran päivässä kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kaksoissokkovaikanteissa satunnaistetusti olmesartaanimedoksoomiilia tai lumelääkettä. Keskeytysvaiheen toisen viikon lopulla keskimääräinen systolinen/diastolinen verenpaine jäännöspitoisuudella oli 3/3 mmHg matalampi olmesartaanimedoksoomiilia saavien ryhmällä, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkittävä (95 % luottamusväli -2–7/-1–7).

Muuta:

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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Plasmasta tai kuonaeritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksimiilia tai muuttumattomia medoksimiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

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

Ruuaalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen ja siksi olmesartaanimedoksimiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä.

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmesartaani 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 olmesartaanimedoksimiilin 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 ¹⁴C-merkityn olmesartaanimedoksimiilin 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 munuaiserityksen (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).

Olmesartaanin 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

Pediatriset potilaat:

Olmesartaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin hypertensiivisissä 1–16-vuotiaissa potilaissa. Olmesartaanin puhdistuma pediatrisilla potilailla oli painoon suhteutettuna samanlainen kuin aikuispotilailla.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat):

Iäkkäiden (65-75-vuotiaat) verenpainepotilaiden plasmasta mitatun olmesartaanipitoisuuden AUC oli vakaassa tilassa noin 35 % ja erittäin iäkkäiden (yli 75-vuotiaat) potilaiden plasmasta mitattu noin 44 % suurempi kuin nuorempiin ikäryhmiin kuuluvien potilaiden plasmasta mitattu AUC. Tämä

saattaa ainakin osittain liittyä munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikentymiseen näissä potilasryhmissä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, AUC suureni vakaassa tilassa terveisiin verrattuna 62 % potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta, 82 % potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja 179 % potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

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

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, annettiinko olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla suoritetuissa kroonista toksisuutta koskevista tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiilin todettiin aiheuttavan samanlaisia vaikutuksia kuin muut AT1-reseptorin salpaajat ja ACE:n estäjät: kohonnut veren ureapitoisuus (BUN) ja kreatiniinipitoisuus (mikä johtuu AT1-reseptorien eston aiheuttamista toiminnallisista muutoksista munuaisissa), sydämen painon lasku, punasoluarvojen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) lasku, merkit munuaisten kudosaivaurioista (munuaisten epiteelin uusiutuvat haavaumat, tyvikalvon paksuuntuminen, tiehyiden laajentuminen). Näitä olmesartaanimedoksomiilin farmakologisen toiminnan aiheuttamia haittavaikutuksia on ilmennyt myös muilla AT1-reseptorien salpaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä kokeissa, ja niitä voidaan estää antamalla samanaikaisesti oraalisesti natriumkloridia.

Molemmissa lajeissa havaittiin plasman reniinin toiminnan ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka tunnetaan ACE:n estäjien ja muiden AT1-reseptorien salpaajien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Muiden AT1-reseptorien salpaajien tavoin 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 mitä todennäköisimmin ole genotoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumsteraatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Polyetyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

Olmesartan medoxomil Stada 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Olmesartan medoxomil Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Olmesartan medoxomil Stada 40 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Olmesartan medoxomil Stada 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: 10, 14, 28, 30, 56, 60,90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia OPA/A/PVC -läpipainopakkauksissa.

Olmesartan medoxomil Stada 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: 10, 14, 28, 30, 56, 60,90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia OPA/A/PVC -läpipainopakkauksissa.

Olmesartan medoxomil Stada 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: 10, 14, 28, 30, 56, 60,90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia OPA/A/PVC -läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 32824
20 mg: 32825
40 mg: 32826

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.2.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.8.2018