

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olmesartan Medoxomil Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olmesartan Medoxomil Accord 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olmesartaanimedoksomiilia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 mg:n tabletti sisältää 61,98 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 20 mg:n tabletti sisältää 123,96 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 40 mg:n tabletti sisältää 247,92 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IO2” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.
Kalvopäällysteisen tabletin halkaisija on 6,5 mm ± 0,1 mm ja paksuus 3,1 mm ± 0,3 mm.

20 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IO3” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.
Kalvopäällysteisen tabletin halkaisija on 8,5 mm ± 0,1 mm ja paksuus 3,9 mm ± 0,3 mm.

40 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IO4” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää. Tabletin pituus on 15,1 mm ± 0,1 mm, leveys 7,0 mm ± 0,1 mm ja paksuus 5,1 mm ± 0,3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertension hoito.
Vähintään 6-vuotiaiden mutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos olmesartaanimedoksomiilia on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joiden verenpainetta ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin 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 tulee ottaa huomioon, kun harkitaan potilaan annostuksen muuttamista.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

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

Vähintään 6-vuotiaat mutta alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Suosittelun aloitusannos olmesartaanimedoksomiilia vähintään 6-vuotiaille mutta alle 18-vuotiaille lapsille on 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Lapsille, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin annos 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 annos ei saa ylittää 20 mg:aa.

Muut pediatriset potilaat

Olmесartaanimedoksomiilin turvallisuutta ja tehoa 1–5 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Olmesartan Medoxomil Accord -tabletteja ei pidä käyttää alle 1 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen ja tästä potilasryhmästä puuttuvien tietojen vuoksi.

Antotapa

Hoitomyyöntyvyyden kannalta on suositeltavaa, että Olmesartan Medoxomil Accord -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 Accord -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulustensuodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 tulee hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiilin antamista.

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

Potilailla, joilla verisuonitonisuus 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 munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai yhden toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto:

Kun olmesartaanimedoksomiilia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on suositeltavaa, että kalium- ja kreatiinipitoisuuksia seurataan säännöllisin väliajoin. Olmesartaanimedoksomiilin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.2, 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 käyttävillä ja/tai potilaille, joilla on muita samanaikaisia tällaiseen tilaan vaikuttavia tekijöitä.

Ennen muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on arvioitava hoidon riski-hyötysuhde ja harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. myös jäljempänä kohta Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto).

Hyperkalemian keskeisiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes, munuaisten toimintahäiriö, ikä (yli 70 vuotta)
- yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkevalmisteiden yhdistelmä ja/tai kaliumlisät. Jotkin 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 raaja-iskemia, raskausmyrkytys, laajentunut trauma)

Riskipotilaiden seerumin kaliumtason huolellista seuranta suositellaan (ks. 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 lailla, litiumin ja olmesartaanimedoksomiilin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia:

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Primaarinen aldosteronismi:

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi olmesartaanimedoksoomiilia 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 yliherkkyysreaktio ja johon liittyy huomattavaa laihtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana eikä muita ilmeisiä syitä ole, olmesartaanihoito on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei parane viikon kuluessa lopettamisesta, erikoislääkärin (esim. gastroenterologin) konsultointia on harkittava.

Etniset erot:

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

Raskaus:

Hoitoa angiotensiini II -reseptorin salpaajalla ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien 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 valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**Pediatriiset potilaat:**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Ei tiedetä, ovatko yhteisvaikutukset lapsilla samanlaisia kuin aikuisilla.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olmesartaanimedoksoomiiliin:Muut verenpainelääkkeet:

Muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä olmesartaanimedoksoomiilin 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 (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä ei tämän takia suositella.

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö:

Tulehduskipulääkkeet (mm. asetyylisalisyylihappo annoksina > 3 g/vrk ja myös 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 johtaen niiden tehon osittaiseen häviämiseen.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Olmesartaanimedoksomiilin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta on raportoitu ilmenneen käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja angiotensiini II-reseptorin salpaajia. Siksi olmesartaanimedoksomiilin 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 tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

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

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, 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 olmesartaanimedoksimiilin käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, Olmesartan Medoxomil Accord -valmisteen 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

Olmesartan Medoxomil Accord -valmisteella 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:

Olmesartan Medoxomil Accord -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 % olmesartaanimedoksomiiin käytön yhteydessä ja 0,9 % lumelääkkeen yhteydessä).

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

Haittavaikutustaulukko:

Kliinisiin tutkimuksiin, markkinoille tulon jälkeen tehtyihin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaniraportointiin perustuvista olmesartaanitablettien 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 ($< 1/10\ 000$).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen reaktio	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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
	Keliakiatyypinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	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
	Lihaskipu	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 kreatiinifosfokinaasipitoisuus	Yleinen
	Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	Harvinainen

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

Lisätietoja erityisryhmistä

Pediatriset potilaat

Olmesartaanin turvallisuutta seurattiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 361 lapsella ja nuorella, jotka olivat 1–17-vuotiaita. Vaikka haittavaikutusten luonne ja vakavuus olivat

samankaltaisia aikuisilla esiintyneiden haittavaikutusten kanssa, seuraavien esiintymistiheys oli suurempi lapsilla:

- Nenäverenvuoto on yleinen haittavaikutus lapsilla ($\geq 1/100$, $< 1/10$) eikä sitä ole raportoitu esiintyneen aikuisilla.
- Kolmen viikon kaksoissokkoiheen aikana hoidosta johtuneen heitehuimauksen ja päänsäryn esiintyvyys lähes kaksinkertaistui 6–17-vuotiailla lapsilla suuren olmesartaaniannoksen saaneiden ryhmässä.

Olmesartaanin kokonaisturvallisuusprofiili ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäillä potilailla hypotension esiintymistiheys on hivenen lisääntynyt (harvinaisesta melko harvinaiseen).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Olmesartaanimedoksomiili 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 vähentää 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 olmesartaanimedoksoomiili aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen laskun. Ensimmäiseen annokseen liittyvää hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylaksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole todisteita.

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.

Olmესartaanin 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 päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkitsevästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaineeroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienenemä ei ollut enää tilastollisesti merkitsevää. 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.

Olmесartan 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 %)).

Pediatriiset potilaat

Olmesartaanin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 302 verenpainepotilasta (iältään 6–17-vuotiaita). Tutkimuspopulaatio muodostui 112:n kokonaan mustaihoisen potilaan kohortista ja 190:n eri etnisistä ryhmistä tulevien potilaiden kohortista, jossa oli 38 mustaihoista. Korkean verenpaineen syynä oli pääasiassa essentiaali verenpainetauti (87 %:lla mustaihoisten kohortissa ja 67 %:lla eri etnisistä ryhmistä tulevien kohortissa). Ne potilaat, jotka painoivat 20–<35 kg, satunnaistettiin saamaan 2,5 mg (pieni annos) tai 20 mg (suuri annos) olmesartaania kerran vuorokaudessa ja ne potilaat, jotka painoivat ≥ 35 kg, satunnaistettiin saamaan 5 mg (pieni annos) tai 40 mg (suuri annos) olmesartaania kerran vuorokaudessa. Olmesartaani alensi merkittävästi sekä systolista että diastolista verenpainetta painon mukaan säädetystä annoksesta riippuvaisesti. Olmesartaani alensi systolista verenpainetta merkittävästi lähtötilanteesta sekä pienellä että suurella annoksella (pieni annos alensi systolista verenpainetta 6,6 mmHg ja suuri annos 11,9 mmHg). Tämä vaikutus havaittiin myös kahden viikon satunnaistetun lopettamisjakson aikana, jolloin sekä systolisen että diastolisen verenpaineen kimmovaste oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkeryhmässä verrattuna olmesartaania saaneeseen ryhmään. Hoito oli tehokas pediatriisilla potilailla sekä primaarisen että sekundaarisen verenpainetaudin hoidossa. Aikuispotilailla tehdyn havainnon mukaisesti verenpaine aleni vähemmän mustaihoisilla potilailla.

Samassa tutkimuksessa 59 potilasta, jotka olivat iältään 1–5-vuotiaita ja painoivat ≥ 5 kg, saivat olmesartaania 0,3 mg/kg kerran vuorokaudessa kolmen viikon ajan avoimessa vaiheessa. Heidät satunnaistettiin sitten saamaan joko olmesartaania tai lumelääkettä kaksoissokkoviheessä. Kahden viikon lopettamisjakson lopussa keskimääräinen pienin systolinen/diastolinen verenpaine oli 3/3 mmHg pienempi ryhmässä, joka oli satunnaistettu saamaan olmesartaania; tämä verenpaineen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 % CI: -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 Farmakokineetiikka

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 olmesartaanimedoksomiilia tai muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

Olmesartaanin 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.

Ruualla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen ja siksi olmesartaanimedoksomiili 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 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 munuais erityksen (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).

Olmestaanin 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:

Olmestaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin 1–16-vuotiailla pediatrisilla verenpainepotilailla. Olmestaanin puhdistuma oli samankaltainen kuin aikuispotilailla painon mukaan sovitettuna.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

Iäkkäiden (65–75-vuotiaat) verenpainepotilaiden plasmasta mitatun olmestaanipitoisuuden AUC oli vakaassa tilassa noin 35 % ja erittäin iäkkäiden (≥ 75 -vuotiaat) potilaiden noin 44 % suurempi kuin nuorempiin ikäryhmiin kuuluvien potilaiden plasmasta mitattu AUC. Tämä saattaa ainakin osittain liittyä munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikentymiseen näissä potilasryhmissä.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmestaanin AUC-arvot olivat terveisiin verrattuna 6 % ja 65 % korkeammat potilaissa, joilla oli lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta. Olmestaanin 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 olmestaanin keskimääräinen AUC-arvo kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa oli jälleen noin 65 % suurempi kuin terveissä vapaaehtoisissa. Olmestaanin keskimääräiset C_{\max} -arvot olivat samansuuruisia maksan vajaatoimintapotilaissa ja terveissä koehenkilöissä. 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 3 750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus (C_{max}) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenevät 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 tutkimuksista olmesartaanimedoksomiilin todettiin aiheuttavan samanlaisia vaikutuksia kuin muut AT_1 -reseptorin salpaajat ja ACE:n estäjät: kohonnut veren ureapitoisuus (BUN) ja kreatiinipitoisuus (mikä johtuu AT_1 -reseptorien eston aiheuttamista toiminnallisista muutoksista munuaisissa), sydämen painon lasku, punasoluarvojen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) lasku, merkit munuaisten kudosaivourioista (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.

Molemmissa lajeissa havaittiin plasman reniinin toiminnan ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä muutoksilla, jotka tunnetaan ACE:n estäjien ja muiden AT_1 -reseptoriensalpaajien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Muiden AT_1 -reseptorien salpaajien lailla olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän koromosomekatkosten esiintymisyleisyyttä soluviljelmissä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei havaittu lukuisissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa olmesartaanimedoksomiilia käytettiin hyvin suurina oraalisisä annoksina 2 000 mg/kg saakka. Genotoksisuustestien yhdistetyt tulokset viittaavat siihen, ettei olmesartaanilla mitään todennäköisimmin ole genotoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Olmესartaanimedoksomiili 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 verenpainelääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksomiili osoittautui toksisemmaksi tiineille kaneille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksista vaikutusta ei kuitenkaan ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Hydroksipropyyliselluloosa

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

Matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa LH-21

Tabletin päällyste

Talkki

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

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 koot

Olmесartan Medoxomil Accord 10 mg, 20 mg ja 40 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini-alumiini-läpipainopakkauksiin, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ja 280 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10mg : 33108

20 mg : 33109

40 mg : 33110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.04.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2018