

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 55,525 mg laktoosimonohydraattia.

Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 111,05 mg laktoosimonohydraattia.

Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 222,10 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg tabletit:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "10".

Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg tabletit:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "20".

Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg tabletit:

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "40".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertonian hoito aikuisilla.

Hypertonian hoito 6 – < 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun alkuannos 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, olmesartaanimedoksimiilin annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan päivässä tai lisätä hoitoon hydroklooritiatsidi.

Olmesartaanimedoksimiilin 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 (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäille 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 olmesartaanimedoksimiilia kerran päivässä, koska tässä potilasryhmässä kokemukset suuremmista annoksista ovat vähäiset. Olmesartaanimedoksimiilia 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 olmesartaanimedoksimiilia 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 olmesartaanimedoksimiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä käyttöä tämän takia suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Olmesartaanimedoksimiilia ei pidä käyttää potilaille, joilla on sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

6 – < 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Olmesartaanimedoksimiilin suositeltu aloitusannos 6 – < 18-vuotiailla lapsilla on 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos lapsen verenpainetta ei saada tällä annoksella riittävästi hallintaan, olmesartaanimedoksimiiliannos voidaan suurentaa tasolle 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos verenpainetta on tarpeen alentaa edelleen yli 35 kg painavalla lapsella, olmesartaanimedoksimiiliannos voidaan suurentaa enintään 40 mg:aan. Jos lapsi painaa alle 35 kg, vuorokausiannos ei saa olla yli 20 mg.

Muut pediatriset potilaat

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

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

Antotapa

Hoito-ohjeiden noudattamisen kannalta on suositeltavaa, että Olmesartan medoxomil Sandoz -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 tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Sappiteiden tukos (ks. kohta 5.2).
- Olmesartan medoxomil Sandoz -valmisteen 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 vaje.. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiilin antamista.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut

Potilailla, joilla verisuonitonus ja munuaistoiminta riippuvat pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on muuhun tähän järjestelmään vaikuttavaan lääkehoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atsotemiaa, 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 munuaissiirtopotilaat

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 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 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 (katso myös 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 lääkevalmisteenyhdistelmä 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, tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriini
- muut samanaikaiset tällaiseen tilaan vaikuttavat tekijät, etenkin elimistön kuivumistila, äkillinen sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudit), solulyysi (esim. äkillinen raajaiskemiat, rhabdomyolyysi, laajentunut trauma).

Riskipotilaiden seerumin kaliumtason huolellista seuranta on suositellaan (ks. kohta 4.5).

Reniiini-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 mitraaliläppäahtauma; hypertrofiobstruktiivinen kardiomyopatia

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

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniiniangiotensiinijärjestelmän 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 olmesartaanihoidon aikana eikä muita ilmeisiä syitä ole, olmesartaanihoidon lopetettavana välittömästi, eikä hoitoa pidä aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei lieviy viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, on harkittava erikoislääkärin (esim. gastroenterologin) konsultointia.

Etniset 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 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 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.

Apuaineita koskevat varoitukset

Olmესartan medoxomil Sandoz 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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olmesartaanimedoksomiiliin:

Muut verenpainelääkkeet

Muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä olmesartaanimedoksomiiliin 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.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeet (mm. asetyylisalisyylihapo 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 ($t_{1/2}$).

Olmесartaanimedoksomiiliin 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.

Olmesartaanimedoksoomiilin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:

Litium

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

Muut yhdisteet

Terveille vapaaehtoisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu mm. varfariinia, digoksiinia, antasidia (magnesiumalumiinihydroksidi), hydroklooritiatsidia ja pravastatiinia. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu, eikä nimenomaan olmesartaanimedoksoomiililla 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.

Pediatriset potilaat

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

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 on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologiset tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen ACE:n estäjä altistukseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Riskin vähäistä suurenemista ei kuitenkaan 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 ajanakin 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. 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

Olmestasartaani erittyy imettävien rottien maitoon, mutta ei tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen maitoon. Koska olmesartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, Olmesartan medoxomil Sandoz –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

Olmestasartan medoxomil Sandoz –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 Sandoz -hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky (7,7 %), influenssankaltaiset oireet (4,0 %) ja huimaus (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 kreatiinikinaasipitoisuuksien (1,3 % vs 0,7 %) ilmaantuvuus oli jonkin verran suurempi olmesartaanimedoksomiilin käytön yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen.

Haittavaikutustaulukko

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	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	Kiertohuimuaus	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 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
	Angiodeema	Melko harvinainen
Lusto, lihakset ja sidekudos	Niveletulehdus	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen

	Luustokipu	Yleinen
	Lihassärky	Melko harvinainen
	Lihasspasmit	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Verivirtsaisuus	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Akuutti munuaisten toimintahäiriö	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

Yksittäisiä rhabdomyolyytitapauksia on raportoitu, ja ne ovat liittyneet ajallisesti angiotensiini II-resptorin salpaajien käyttöön.

Pediatriset potilaat

Olmesartaanimedoksoomiilin turvallisuutta tutkittiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 361 iältään 1–17-vuotiasta lasta ja nuorta. Vaikkakin haittavaikutusten luonne ja vaikeusaste ovat samanlaisia kuin aikuisilla, seuraavat haittavaikutukset ovat yleisempiä lapsilla:

- Nenäverenvuoto on lapsilla yleinen haittavaikutus ($\geq 1/100$, $< 1/10$), jota ei ole ilmoitettu aikuisilla.
- Kolme viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun tutkimuksen aikana hoidosta aiheutuvan huimauksen ja päänsäryn esiintyvyys lähes kaksinkertaistui 6–17-vuotiailla lapsilla, jotka kuuluivat suurta olmesartaanimedoksoomiiliannosta saaneeseen ryhmään.

Olmesartaanimedoksoomiilin kokonaisturvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

Iäkkäät henkilöt (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäillä potilailla hypotension esiintyvyys on lisääntynyt jonkin verran harvinaisesta melko harvinaiseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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: 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 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 liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylassiasta 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.

Olmesartaanin vaikutusta kuolleisuuteen ja sairastavuuteen 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 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

Olmesartaanimedoksoomiin pediatristen potilaiden verenpainetta alentavaa vaikutusta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 302 iältään 6–17-vuotiasta verenpainetautiä sairastavaa potilasta. Tutkimuksen potilasjoukko koostui 112 mustaihoisen potilaan kohortista ja 190 potilaan kohortista, jossa oli eri etnisiin ryhmiin kuuluvia potilaita, mukaan lukien 38 mustaihoista potilasta. Potilaiden hypertensio oli pääasiallisesti essentiaalia hypertensiota (87 %:lla mustaihoisten potilaiden kohortissa ja 67 %:lla eri etnisistä ryhmistä koostuneessa kohortissa). Potilaat, jotka painoivat $20 < 35$ kg, satunnaistettiin saamaan 2,5 mg (pieni annos) tai 20 mg (suuri annos) olmesartaanimedoksoomiilia kerran päivässä, ja alle ≥ 35 kg painavat potilaat satunnaistettiin saamaan 5 mg (pieni annos) tai 40 mg (suuri annos) olmesartaanimedoksoomiilia kerran päivässä. Olmesartaanimedoksoomiili alensi sekä systolista että diastolista verenpainetta merkittävästi suhteessa painon mukaiseen annokseen. Olmesartaanimedoksoomiili alensi systolista verenpainetta merkittävästi lähtötilanteesta sekä pieninä annoksina (6,6 mmHg) että suurina annoksina (11,9 mmHg). Vaikutus todettiin myös 2 viikon satunnaistetun lopetusjakson aikana, jolloin keskimääräinen systolinen ja diastolinen verenpaine nousi lumeryhmässä uudelleen tilastollisesti merkitsevästi olmesartaani-ryhmään verrattuna. Hoito tehoi pediatristen potilaiden sekä primaariin että sekundaariseen verenpainetautiin. Kuten aikuisista koostuvissa potilasjoukoissa on havaittu, mustaihoisten potilaiden verenpaine aleni muita vähemmän.

Samassa tutkimuksessa 59 iältään 1–5-vuotiasta potilasta, jotka painoivat ≥ 5 kg, sai avoimessa tutkimusvaiheessa olmesartaanimedoksoomiilia 0,3 mg/kg kerran päivässä kolmen viikon ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin kaksoissokkoutetussa vaiheessa saamaan joko olmesartaanimedoksoomiilia

tai lumetta. Keskimääräinen systolinen/diastolinen verenpaine oli lopetusvaiheen toisen viikon lopussa alimmillaan 3/3 mmHg alempi siinä ryhmässä, joka oli satunnaistettu saamaan olmesartaanimedoksomiilia; ero verenpaineessa ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 % :n 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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliisiin 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 tyyppin 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

Olmესartaanimedoksomiili 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 %.

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.

Ruulla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytävyyteen ja siksi olmesartaanimedoksomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä.

Olmесartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu 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 jakautumistilavuus 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 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 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 (katso 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 on tutkittu iältään 1–16-vuotiailla pediatrisilla verenpainepotilailla. Olmesartaanin puhdistuma oli pediatrisilla potilailla samanlainen kuin aikuispotilailla painoon suhteutettuna. Tietoja farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa pediatrisissa potilaissa ei ole saatavilla.

Iäkkäät henkilöt (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden (65–75-vuotiaiden) verenpainepotilaiden plasmasta mitatun olmesartaanipitoisuuden AUC oli vakaassa tilassa noin 35 % ja erittäin iäkkäiden (≥ 75 -vuotiaiden) plasmasta mitattu noin 44 % suurempi kuin nuorempiin ikäryhmiin kuuluvien potilaiden plasmasta mitattu AUC. Tämä saattaa ainakin osittain liittyä munuaistoiminnan 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 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 vajaatoimintapotilaissa ja terveissä koehenkilöissä. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

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 suoritetuissa kroonista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiililla todettiin aiheuttavan samanlaisia vaikutuksia kuin muut AT₁-reseptorin salpaajat ja ACE:n estäjät: kohonnut veren ureapitoisuus (BUN) ja kreatiinipitoisuus (mikä johtuu AT₁-reseptorien eston aiheuttamista toinnallisista muutoksista munuaisissa), sydämen painon lasku, punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) lasku, merkit munuaisten kudosaaurioista (munuaisten epiteelin uusiutuvat haavaumat, tyvikalvon paksuuntuminen, tiehyiden laajentuminen). Näitä olmesartaanimedoksomiilin farmakologisen toiminnan aiheuttamia haittavaikutuksia on ilmennyt myös muilla AT₁-reseptorin salpaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa, 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 lailla olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän kromosomikatkosten esiintymisyleisyyttä soluviljelmissä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei havaittu lukuisissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa olmesartaanimedoksomiilia käytettiin hyvin suurina oraalisisina annoksina 2 000 mg/kg asti. Genotoksisuustestien yhdistetyt tulokset viittaavat siihen, ettei olmesartaanilla mitään todennäköisimmin ole genotoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Olmestaanimedoksomiili ei ollut karsinogeeninen rotilla tehdyssä 2-vuotisessa tutkimuksessa, eikä kahdessa transgeenisillä hiirillä tehdyssä 6 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa.

Rottien lisääntymistutkimuksissa olmesartaanimedoksomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisia vaikutuksia todettu. Kuten muidenkin angiotensiini II –reseptorin salpaajien yhteydessä, jälkeläisten kuolleisuus kasvoi olmesartaanimedoksomiilialtistuksen 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

Mikrokiteinen selluloosa

Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Steariinihappo

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10 mg ja 20 mg:

Al/Al-läpipainopakkaukset, joissa on 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

40 mg:

Al/Al-läpipainopakkaukset, joissa on 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 280 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsen Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 26874
20mg: 26875
40 mg: 26876

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.06.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.7.2017