

## 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 olmesartaanimedoksomiilia.

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

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

#### 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, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 6 mm.

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

40 mg kalvopäällysteinen tabletti: valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia 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 olmesartaanimedoksomiilia on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin vuorokausiannos

voidaan nostaa 20 mg:aan, joka on optimaalinen annos. Jos edellytetään huomattavaa verenpaineen laskua, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan päivässä tai lisätä hoitoon hydroklooritiatsidi.

Olmesartaanimedoksomiilin 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*

Olmesartaanin 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.

Olmesartaanimedoksomiilin 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 vaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen olmesartaanimedoksoomiilin antamista.

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

Potilailla, joilla verisuonitonus 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, 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 munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai vain yhden toimivan munuaisten valtimon ahtauma.

##### *Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirto:*

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

Olmestasartaanimedoksoomiilin 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 olmesartaanimedoksoomiilin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (katso annossuosituksot potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta kohdasta 4.2).

##### *Hyperkalemia:*

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa. Hyperkalemian yhteydessä on riski, että tällainen tila voi johtaa kuolemaan. Tämä riski on suurentunut iäkkäillä, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja diabeetikoilla, kaliumarvoja mahdollisesti suurentavia muita lääkevalmisteita samanaikaisesti käytävillä ja/tai potilailla, joilla on muita samanaikaisia tällaiseen tilaan vaikuttavia tekijöitä.

Ennen muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on arvioitava hoidon riski-hyöty-suhde ja harkittava muita hoitovaihtoehtoja (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, tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, selektiiviset COX-2:n estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporini 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 raajaiskemia, 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:*

Olmესartaania 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, olmesartaanimedoksimiilihoidon lopettamista on harkittava. Jos oireet häviävät ja keliakiatyypinen suolisairaus on varmistettu koepalan perusteella, olmesartaanimedoksimiilihoidoa ei saa aloittaa uudelleen.

*Etniset erot:*

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihosisissa kuin valkoihoisissa. 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, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä 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 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 ( $t_{1/2}$ ). 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 olmesartaanimedoksomililla ollut merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Olmestaaniilla 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 indusioijilla, 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, hyperkaleemiaa). (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

Olmestaani erittyy imettävien rottien maitoon, mutta ei tiedetä, erittykö 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 koneidenkäyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Olmestaanihoidon 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 % olmesartaanimedoksoomiin käytön yhteydessä ja 0,9 % lumelääkkeen yhteydessä).

Myös hypertriglyseridemian (2,0 % vs 1,1 %) ja kohonneiden kreatiinihämölypitoisuuksien (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 ( $\geq 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### 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: Keliakiatyypinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)

#### Maksa ja sappi

Tuntematon: Autoimmuunihepatiitti\*

#### Iho ja ihonalainen kudokset

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

Harvinainen: Angioedeema

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelletulehdus, 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

\* Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu autoimmuunihepatiittitapauksia, joiden latenssiaika oli muutamista kuukausista vuosiin ja jotka korjaantuivat olmesartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Yksittäisiä rabdomyolyytitapauksia 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 haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin aikuisilla, mutta seuraavia ilmeni useammin lapsilla:

- Epistaksis on lapsilla tavallinen haittatapahtuma ( $\geq 1/100$ :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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 AT<sub>1</sub>) salpaaja. Se todennäköisesti estää kaikki AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät angiotensiini II:n vaikutukset riippumatta angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä. Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-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 (AT<sub>1</sub>)-reseptorin kautta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yksi päiväannos olmesartaanimedoksomiilia 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 olmesartaanimedoksomiilia 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 olmesartaaninhoito 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 pienentäminen 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 kardiovaskulaaritahtumia 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 kardiovaskulaaritahtumien suurempi määrä.



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 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 kerta-annosta suurennetaan noin 80 mg:aan asti.

Ruualla 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  $^{14}C$ -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.

### Farmakokineetiikka 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 oraalisesti 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 annoksen 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 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  $AT_1$ -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  $AT_1$ -reseptorien salpaajien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Muiden AT<sub>1</sub>-reseptorien salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän kromosomikatkosten esiintymisyleisyyttä soluviljelemissä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei havaittu lukuisissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa olmesartaanimedoksomiilia käytettiin hyvin suurina oraalisisinä 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 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  
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

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

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

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

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.05.2021

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.02.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olmesartan medoxomil STADA 10 mg filmdragerade tabletter  
Olmesartan medoxomil STADA 20 mg filmdragerade tabletter  
Olmesartan medoxomil STADA 40 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olmesartan medoxomil Stada 10 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg olmesartanmedoxomil.

Olmesartan medoxomil Stada 20 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil.

Olmesartan medoxomil Stada 40 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil.

#### Hjälpämne med känd effekt

Olmesartan medoxomil Stada 10 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller 35,25 mg laktosmonohydrat.

Olmesartan medoxomil Stada 20 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller 70,50 mg laktosmonohydrat.

Olmesartan medoxomil Stada 40 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller 141,00 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

10 mg filmdragerad tablett: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 6 mm.

20 mg filmdragerad tablett: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på 8 mm.

40 mg filmdragerad tablett: vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, längd 15 mm och bredd 6 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Rekommenderad startdos är 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Hos patienter där blodtrycket inte kontrolleras tillräckligt vid denna dos kan dosen olmesartanmedoxomil ökas till 20 mg en gång dagligen som optimal dos. Om ytterligare blodtryckssänkning krävs kan dosen olmesartanmedoxomil ökas till högst 40 mg dagligen eller behandling med hydroklortiazid läggas till.

Den antihypertensiva effekten av olmesartanmedoxomil är påtaglig inom 2 veckor efter påbörjad behandling och maximal ca 8 veckor efter påbörjad behandling. Detta bör beaktas vid övervägande att ändra dosregimen för en patient.

#### *Äldre (65 år eller äldre)*

Ingen dosjustering krävs vanligtvis hos äldre patienter (se nedan för dosrekommendationer hos patienter med nedsatt njurfunktion). Om upptitrering till maximal dos på 40 mg dagligen krävs bör blodtrycket noggrant övervakas.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Maximal dos till patienter med lätt till måttlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 20-60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen på grund av begränsad erfarenhet av högre doser hos denna patientgrupp. Användning av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) rekommenderas inte eftersom det endast finns begränsad erfarenhet hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en initial dos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Maximal dos bör inte överstiga 20 mg en gång dagligen. Noggrann övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion som redan får diuretika och/eller andra antihypertensiva medel. Det finns ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och användning rekommenderas därför inte hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Olmesartanmedoxomil ska inte användas av patienter med gallobstruktion (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för olmesartan för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. För närvarande tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Olmesartanmedoxomil ska inte användas till barn under 1 år på grund av säkerhetsmässiga skäl och brist på data i denna åldersgrupp.

#### Administreringssätt

För att underlätta följsamheten rekommenderas att olmesartan tabletter tas vid ungefär samma tid varje dag, med eller utan mat, till exempel vid frukost. Tabletten ska sväljas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Tabletten ska inte tuggas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).
- Samtidig användning av Olmesartan medoxomil Stada och läkemedel innehållande aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulus filtration rate <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Intravaskulärt vätskeförlust:*

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter som har haft vätske- och eller natriumförlust efter kraftig diuretisk behandling, saltfattig kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av olmesartanmedoxomil.

#### *Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet:*

Hos patienter vilkas vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med allvarlig hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med andra läkemedel som påverkar detta system varit förknippad med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller, sällan, akut njursvikt. Möjligheten till liknande effekter kan inte uteslutas med angiotensin II-receptorantagonister.

#### *Renovaskulär hypertoni:*

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos hos en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

#### *Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:*

När olmesartanmedoxomil används av patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer. Användning av olmesartanmedoxomil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) (se avsnitt 4.2, 5.2).

Det finns ingen erfarenhet av administrering av olmesartanmedoxomil hos patienter med nylig njurtransplantation eller hos patienter med nedsatt njurfunktion i slutstadiet (d.v.s. kreatininclearance <12 ml/min).

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Det finns ingen erfarenhet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion).

#### *Hyperkalemi:*

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan orsaka hyperkalemi. Risken, som kan vara fatal, ökar hos äldre personer, hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos diabetespatienter, hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan öka kaliumhalterna och/eller hos patienter med tillstötande händelser. Innan samtidig användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet bör nytta/riskförhållandet av behandlingen utvärderas och andra alternativ beaktas (se även under avsnittet "Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)").

De viktigaste riskfaktorerna för hyperkalemi som ska beaktas är:

- diabetes, nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år)
- kombination med ett eller flera andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och/eller kaliumtillskott. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel kan ge upphov till utveckling av hyperkalemi: saltsubstitut som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II -receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel, inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunosuppressorer som ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim.
- Tillstötande händelser, i synnerhet dehydrering, akut hjärtdekompenisering, metabolisk acidosis, försämring av njurfunktionen, plötslig försämring av njursjukdomar (t.ex. infektionssjukdomar), cellulär lysering (t.ex. akut ischemi i extremiteterna, rabdomyolys, omfattande trauma).

Nära övervakning av serumkalium hos patienter i riskgruppen rekommenderas (se avsnitt 4.5).

#### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAA-systemet):*

Det finns data som visar att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II -receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAA-systemet vid kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II -receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om dubbel blockadbehandling anses absolut nödvändig bör detta endast utföras under

specialistövervakning och med frekvent och noggrann övervakning av njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II -receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### *Litium:*

Som för andra angiotensin II -receptorantagonister rekommenderas inte kombinationen litium och olmesartanmedoxomil (se avsnitt 4.5).

#### *Aorta- och mitralventilstenos; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:*

Som för andra vasodilatatorer är särskild försiktighet indicerad hos patienter som lider av aorta- eller mitralventilstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### *Primär aldosteronism:*

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil till sådana patienter.

#### *Celiakiliknande enteropati:*

I mycket sällsynta fall har allvarlig kronisk diarré med betydande viktnedgång rapporterats hos patienter som tar olmesartan några få månader till år efter läkemedlets insättande, eventuellt orsakad av en lokal försenad överkänslighetsreaktion. Tarmbiopsier hos patienter har ofta påvisat villusatrofi. Om en patient utvecklar dessa symtom under behandling med olmesartan bör andra etiologier uteslutas. Utsättning av olmesartanmedoxomil bör övervägas om ingen annan etiologi identifieras. Om symtomen försvinner och celiakiliknande enteropati bekräftas genom biopsi, ska behandlingen med olmesartanmedoxomil inte återupptas.

#### *Etniska skillnader:*

Liksom för alla andra angiotensin II -antagonister är den blodtryckssänkande effekten av olmesartanmedoxomil något mindre hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninnivå hos den svarta hypertensiva populationen.

#### *Graviditet:*

Behandling med angiotensin II -antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II -antagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till lämplig, alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II -antagonister omedelbart avbrytas och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### *Övrigt:*

Som för alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom resultera i hjärtinfarkt eller stroke.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har utförts endast på vuxna.

#### Effekter av andra läkemedel på olmesartanmedoxomil:

##### *Andra antihypertensiva läkemedel:*

Den blodtryckssänkande effekten av olmesartanmedoxomil kan ökas genom samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

*ACE-hämmare, angiotensin II -receptorblockerare eller aliskiren:*

Data från kliniska studier har visat att förekomst av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAA-system) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II -receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAA-systemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

*Kaliumtillskott och kaliumsparande diuretika:*

Erfarenhet av användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet indikerar att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan öka serumkaliumhalterna (t.ex. heparin) kan leda till öknings i serumkalium (se avsnitt 4.4). Sådan samtidig användning rekommenderas därför inte.

*Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID):*

Anti-inflammatoriska läkemedel (inklusive acetylsalicylsyra vid doser >3 g/dag och COX-2-hämmare) och angiotensin II -receptorantagonister kan verka synergistiskt genom att minska den glomerulära filtrationen. En risk vid samtidig användning av anti-inflammatoriska läkemedel och angiotensin II-antagonister är förekomsten av akut njursvikt.

Övervakning av njurfunktionen vid behandlingens början bör rekommenderas såväl som regelbunden hydrering av patienten.

Dessutom kan samtidig behandling minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister, vilket leder till delvis förlust av effekt.

*Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:*

Samtidig administrering av det gallsyrabindande medlet kolesevelamhydroklorid minskar systemexponering och maximal plasmakoncentration av olmesartan, och minskar halveringstiden ( $t_{1/2}$ ). Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före kolesevelamhydroklorid minskar läkemedelsinteraktionseffekten. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före doseringen av kolesevelamhydroklorid bör övervägas (se avsnitt 5.2).

*Andra substanser:*

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) observerades en blygsam minskning av biotillgängligheten av olmesartan. Samtidig administrering av warfarin och digoxin hade ingen effekt på farmakokinetiken hos olmesartan.

Effekter av olmesartanmedoxomil på andra läkemedel:

*Litium:*

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium med angiotensinkonvertashämmare och angiotensin II -antagonister. Därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil och litium i kombination (se avsnitt 4.4). Om användning av kombinationen visar sig nödvändigt rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåer.

*Andra substanser:*

Substanser som har undersökts i specifika kliniska studier med friska frivilliga försökspersoner inkluderar warfarin, digoxin, antacida (magnesiumaluminiumhydroxid), hydroklortiazid och pravastatin. Inga kliniskt relevanta interaktioner observerades och i synnerhet olmesartanmedoxomil hade ingen signifikant effekt på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik, eller på digoxins farmakokinetik.

Olmesartan hade inga kliniskt relevanta hämmande effekter på humana cytochrom P450-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro*, och hade inga eller minimalt inducerande effekter på cytochrom P450-aktiviteten hos råttor. Därför genomfördes inte interaktionsstudier med kända cytochrom P450-enzymhämmare och -inducerare *in vivo*, och inga kliniskt relevanta

interaktioner mellan olmesartan och läkemedel som metaboliserades av ovanstående cytokrom P450-enzym förväntas.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Angiotensin II -antagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II -antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. *Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II -antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.* Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II -antagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II -antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skall förbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se även avsnitt 5.3).

Om foster exponering för angiotensin II -antagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas fosters ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II -antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se också avsnitt 4.3 och 4.4).

##### Amning

Olmesartan utsöndras i mjölk hos digivande råttor, men det är inte känt om olmesartan utsöndras i modersmjölk. Eftersom ingen information angående användning av olmesartan under amning finns, rekommenderas inte olmesartan under amning. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Olmesartan har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel eller trötthet kan ibland förekomma hos patienter som får antihypertensiv behandling, vilket kan försämra reaktionsförmågan.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av biverkningsprofilen:

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med olmesartan är huvudvärk (7,7 %), influensaliknande symtom (4,0 %) och yrsel (3,7 %). I placebokontrollerade monoterapistudier var yrsel (2,5 % förekomst för olmesartanmedoxomil och 0,9 % för placebo) den enda biverkningen som var entydigt relaterad till behandling.

Förekomsten var också något högre för olmesartanmedoxomil jämfört med placebo för hypertriglyceridemi (2,0 % mot 1,1 %) och för ökat kreatinkinas (1,3 % mot 0,7 %).

##### Biverkningstabell:

Biverkningar från olmesartan i kliniska studier, efter godkännande, säkerhetsstudier och spontanrapportering sammanfattas i tabellen nedan.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Blod och lymfsystemet

Mindre vanliga:

Trombocytopeni

#### Immunsystemet

Mindre vanliga:

Anafylaktisk reaktion

#### Metabolism och nutrition

Vanliga:

Hypertriglyceridemi, hyperurikemi

Sällsynta:

Hyperkalemi

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:

Yrsel, huvudvärk

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga:

Vertigo

#### Hjärtat

Mindre vanliga:

Angina pectoris

#### Blodkärl

Sällsynta:

Hypotoni

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga:

Bronkit, faryngit, hosta, rinit

#### Magtarmkanalen

Vanliga:

Gastroenterit, diarré, buksmärta, yrsel, dyspepsi

Mindre vanliga:

Kräkningar

Mycket sällsynta:

Celiakiliktande enteropati (se avsnitt 4.4)

#### Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens:

Autoimmun hepatit\*

#### Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:

Exantem, allergisk dermatit, urtikaria, utslag, pruritus

Sällsynta:

Angioödem

#### Muskuloskeletal systemet och bindväv

Vanliga:

Artrit, ryggvärk, skelettsmärta

Mindre vanliga:

Myalgi

Sällsynta:

Muskelspasmer

#### Njurar och urinvägar

Vanliga:

Hematuri, urinvägsinfektion

Sällsynta:

Akut njursvikt, njurinsufficiens

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:

Smärta, bröstsmärta, ödem i extremiteterna, influensaliknande symtom, trötthet

Mindre vanliga  
Sällsynta:

Ansiktsödem, asteni, sjukdomskänsla  
Letargi

Undersökningar  
Vanliga:  
Sällsynta:

Ökade leverenzymmer, ökat blodurea, ökat blodkreatininkinas  
Ökat blodkreatinin

\* Fall av autoimmun hepatit med en latens på några månader till år har rapporterats efter godkännandet för försäljning, vilka var reversibla efter utsättning av olmesartan.

Enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats vid tidsmässigt förknippat intag av angiotensin II -receptorblockerare.

#### Ytterligare information om speciella populationer

##### *Pediatrisk population:*

Säkerheten för olmesartan övervakades hos 361 patienter (i åldern 1–17 år) i två kliniska studier. Medan biverkningarnas typ och allvarlighetsgrad liknar dem hos vuxna, är frekvensen av följande högre hos barn:

- Epistaxis är en vanlig biverkning hos barn (d.v.s.  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) som inte har rapporterats hos vuxna.
- Under den 3 veckor dubbelblinda studien var incidensen av behandlingsrelaterad yrsel och huvudvärk nästan fördubblad hos barn i åldern 6–17 år i gruppen med hög dos av olmesartan.

Den samlade säkerhetsprofilen för olmesartan hos pediatrika patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

##### *Äldre (65 år och äldre):*

Hos äldre personer är frekvensen av hypotoni något förhöjd från sällsynta till mindre vanliga.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Endast begränsad information finns tillgänglig avseende överdosering hos människor. Den mest troliga effekten av överdosering är hypotoni. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant och behandlingen bör vara symptomatisk och understödande.

Det föreligger ingen information om dialyserbarheten av olmesartan.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II -receptorblockerare, ATC-kod: C09C A08.

### Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Olmesartanmedoxomil är en potent, oral, aktiv, selektiv angiotensin II -receptor (typ AT<sub>1</sub>) antagonist. Det förväntas blockera alla effekter av angiotensin II som medieras av AT<sub>1</sub>-receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin II. Den selektiva antagonismen av angiotensin II (AT<sub>1</sub>) -receptorerna resulterar i öknings i plasma-reninivåer och angiotensin I- och II-koncentrationer och en viss minskning av plasmakoncentrationerna av aldosteron.

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en signifikant roll i patofysiologin vid hypertoni via typ 1 (AT<sub>1</sub>) -receptorn.

### Klinisk effekt och säkerhet

Vid hypertoni orsakar olmesartanmedoxomil en dosberoende, långvarig sänkning av arteriellt blodtryck. Det har inte setts tecken på förstados-hypotoni, på takyfylaxi vid långvarig behandling eller på återkommande hypertoni efter avslutad behandling.

Dosering en gång dagligen med olmesartanmedoxomil ger en effektiv och jämn blodtrycksänkning under dosintervallet på 24-timmar. Dosering en gång dagligen gav samma blodtryckssänkning som dosering två gånger dagligen med samma totala dagliga dos.

Vid kontinuerlig behandling uppnås maximal blodtryckssänkning senast 8 veckor efter behandlingsstart, även om en betydande del av den blodtryckssänkande effekten redan observerats efter 2 veckors behandling. Vid användning tillsammans med hydroklortiazid är den blodtrycksänkande effekten additiv och samtidig administrering tolereras väl.

Effekten av olmesartan på mortalitet och morbiditet är ännu inte känd.

Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -studien med 4 447 patienter med typ 2-diabetes, normoalbuminuri och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, undersökte om behandling med olmesartan kunde fördröja starten av mikroalbuminuri. Under en uppföljningstid på 3,2 år i median fick patienter antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel, förutom ACE-hämmare eller angiotensin II -receptor blockerare.

Studien visade en signifikant riskreduktion i tid till förekomst av mikroalbuminuri, till fördel för olmesartan för den primära endpointen. Efter justering av skillnader i blodtryck var denna riskreduktion inte längre statistiskt signifikant. 8,2 % (178 av 2 160) av patienterna i olmesartangruppen och 9,8 % (210 av 2 139) i placebogruppen utvecklade mikroalbuminuri.

Kardiovaskulära händelser uppträdde hos 96 patienter (4,3 %) med olmesartan och 94 patienter (4,2 %) med placebo för sekundära endpoints. Incidensen av kardiovaskulär mortalitet var högre med olmesartan jämfört med placebobehandling (15 patienter (0,7 %) mot 3 patienter (0,1 %)), trots samma frekvenser av icke-fatal stroke (14 patienter (0,6 %) mot 8 patienter (0,4 %)), icke-fatal hjärtinfarkt (17 patienter (0,8 %) mot 26 patienter (1,2 %)) och icke-kardiovaskulär mortalitet (11 patienter (0,5 %) mot 12 patienter (0,5 %)). Totalmortaliteten för olmesartan var numeriskt förhöjd (26 patienter (1,2 %) mot 15 patienter (0,7 %)), huvudsakligen som en följd av ett ökat antal fatala kardiovaskulära händelser.

Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy (ORIENT) - studien undersökte effekterna av olmesartan på njur- och kardiovaskulära utfall hos 577 randomiserade japanska och kinesiska typ 2-diabetespatienter med manifest nefropati. Under en uppföljningsperiod på 3,1 år i median fick patienterna antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel inklusive ACE-hämmare.

Den primära sammansatta endpointen (tid till första fördubbling av serumkreatinin, terminal njursjukdom, död oberoende av orsak) uppstod hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) och 129 patienter i placebogruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % KI 0,75 till 1,24), p = 0,791). Den sammansatta sekundära kardiovaskulära endpointen inträffade hos 40 patienter behandlade med olmesartan (14,2 %) och 53 patienter behandlade med placebo (18,7 %). Den sammansatta kardiovaskulära endpointen inkluderade kardiovaskulära dödsfall hos 10 (3,5 %) patienter som fick

olmesartan mot 3 (1,1 %) som fick placebo, totalmortalitet 19 (6,7 %) mot 20 (7,0 %), icke-fatal stroke 8 (2,8 %) mot 11 (3,9 %) och icke-fatal hjärtinfarkt 3 (1,1 %) mot 7 (2,5 %).

#### Pediatrik population:

De antihypertensiva effekterna av olmesartanmedoxomil i den pediatrika populationen utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 302 hypertensiva patienter (i åldrarna 6 till 17 år). Studiepopulationen bestod av en ren, svart kohort med 112 patienter och en blandad raskohort med 190 patienter, inklusive 38 svarta. Hypertonietologi var övervägande essentiell hypertoni (87 % av den svarta kohorten och 67 % av den blandade kohorten). Patienter som vägde 20 till <35 kg randomiserades till 2,5 mg (låg dos) eller 20 mg (hög dos) olmesartanmedoxomil en gång dagligen och patienter som vägde  $\geq 35$  kg randomiserades till 5 mg (låg dos) eller 40 mg (hög dos) av olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Olmesartanmedoxomil sänkte signifikant både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett viktjusterat dosberoende sätt. Olmesartanmedoxomil sänkte signifikant systoliskt blodtryck med 6,6 respektive 11,9 mmHg från baseline både vid låga och höga doser. Denna effekt observerades också under den 2 veckors randomiserade utsättningsfasen, varvid både systoliskt och diastoliskt blodtryck i genomsnitt visade en statistiskt signifikant återhämtning i placebogruppen jämfört med olmesartan-gruppen. Behandlingen var effektiv hos både barnpatienter med primär och sekundär hypertoni. Som observerats hos de vuxna populationerna var blodtryckssänkningen lägre hos svarta patienter.

I samma studie fick 59 patienter i åldrarna 1 till 5 år som vägde  $\geq 5$  kg 0,3 mg/kg olmesartanmedoxomil en gång dagligen i tre veckor i en öppen fas, och randomiserades sedan till att få olmesartanmedoxomil eller placebo i en dubbelblind fas. Vid slutet av den andra veckan efter utsättande var det genomsnittliga lägsta systoliska/diastoliska blodtrycket 3/3 mmHg lägre i gruppen randomiserad till olmesartanmedoxomil, men skillnaden i blodtryck var inte statistiskt signifikant (95 % K.I. -2 till 7/-1 till 7).

#### Annan information:

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone och i kombination med Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt kombinerad användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som utfördes med patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för organskada. VA NEPHRON-D var en studie med patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant positiv effekt på renala och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Resultaten är också relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare p.g.a. att dessa har liknande farmakodynamiska egenskaper. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebo-gruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution

Olmesartanmedoxomil är ett ”prodrug”. Det ombildas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten, olmesartan, av esteraser i tarmslemhinnan och i portvenblod under absorption från mag-

tarmkanalen.

Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidokedjedel av medoxomil har påvisats i plasma eller exkret. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för olmesartan i tablettform var 25,6 %.

Genomsnittlig maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) av olmesartan uppnås inom ca 2 timmar efter oral dosering med olmesartanmedoxomil, och plasmakoncentrationerna av olmesartan ökar ungefär linjärt med ökande enskilda orala doser upp till ca 80 mg.

Mat hade minimal effekt på biotillgängligheten av olmesartan och därför kan olmesartanmedoxomil administreras med eller utan mat.

Inga kliniskt relevanta könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för olmesartan har observerats.

Olmesartan är i hög grad bundet till plasmaprotein (99,7 %), men potentialen för kliniskt signifikanta förskjutningsinteraktioner i proteinbindning mellan olmesartan och andra starkt bundna läkemedel som administreras samtidigt är låg (vilket bekräftades genom avsaknad av kliniskt signifikant interaktion mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av olmesartan till blodkroppar är försumbar. Genomsnittlig fördelningsvolym efter intravenös dosering är låg (16–29 liter).

#### Metabolism och eliminering

Total plasma clearance var vanligtvis 1,3 liter/timme (CV, 19 %) och relativt långsam jämfört med blodgenomströmningen i levern (ca 90 liter/timme). Efter en oral enkeldos med  $^{14}C$ -märkt olmesartanmedoxomil blev 10–16 % av den administrerade radioaktiviteten utsöndrad i urinen (huvuddelen inom 24 timmar efter dosadministrering). Den återstående delen av radioaktiviteten utvanns i faeces. Baserat på en systemtillgänglighet på 25,6 % kan det beräknas att absorberad olmesartan utsöndras både genom utsöndring via njurarna (ca 40 %) och utsöndring via galla o lever (ca 60 %). All återvunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan betydande metabolit detekterades. Den enterohepatiska återcirkuleringen av olmesartan är minimal. Eftersom en stor andel av olmesartan utsöndras via galla är användning till patienter med gallobstruktion kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Olmesartans terminala halveringstid varierade mellan 10 och 15 timmar efter upprepade oral dosering. ”Steady state” uppnåddes efter de första få doserna och ingen ackumulering var tydlig efter 14 dagars upprepad dosering. Njureclearance var ca 0,5–0,7 liter/timme och oberoende av dosen.

#### Farmakokinetik hos speciella populationer

##### *Pediatrik population:*

Farmakokinetiken för olmesartan studerades hos hypertensiva pediatrika patienter i åldern 1 till 16 år. Clearance för olmesartan hos pediatrika patienter var likadan som hos vuxna patienter efter justering för kroppsvikt.

Det finns ingen farmakokinetisk information för pediatrika personer med nedsatt njurfunktion.

##### *Äldre (65 år och äldre):*

Hos hypertensiva patienter ökade AUC vid ”steady state” med ca 35 % hos äldre (65–75 år) och ca 44 % hos mycket äldre (75 år och äldre) jämfört med den yngre åldersgruppen. Detta kan åtminstone delvis relateras till en genomsnittlig minskning av njurfunktionen hos denna patientgrupp.

##### *Nedsatt njurfunktion:*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade AUC vid ”steady state” med 62 %, 82 % och 179 % hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontroller (se avsnitt 4.2 och 4.4).

##### *Nedsatt leverfunktion:*

Efter en oral engångsadministrering var AUC-värdena för olmesartan 6 % och 65 % högre hos patienter med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion, än hos motsvarande friska kontroller.

Olmesartans obundna fraktion 2 timmar efter dosering hos friska försökspersoner, hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, var 0,26 %, 0,34 % respektive 0,41 %. Efter upprepad dosering till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var genomsnittligt AUC för olmesartan återigen ca 65 % högre än motsvarande friska kontroller. Genomsnittliga  $C_{max}$ -värden för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4).

### Läkemedelsinteraktioner

#### *Det gallsyraubindande medlet kolesevelam:*

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3750 mg kolesevelamhydroklorid till friska försökspersoner resulterade i 28 % minskning av  $C_{max}$  och 39 % minskning i AUC för olmesartan. Lägre effekt, 4 % respektive 15 % minskning av  $C_{max}$  och AUC, observerades när olmesartanmedoxomil administrerades 4 timmar före kolesevelamhydroklorid. Elimineringshalveringstiden för olmesartan minskade med 50–52 % oavsett om det administrerades samtidigt eller 4 timmar före kolesevelamhydroklorid (se avsnitt 4.5).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I kroniska toxicitetsstudier hos råttor och hundar visade olmesartanmedoxomil liknande effekter som för andra  $AT_1$ -receptorantagonister och ACE-hämmare: ökat blodurea (BUN) och kreatinin (genom funktionella förändringar i njurarna orsakade av blockering av  $AT_1$ -receptorer), minskad hjärtvikt, minskning av röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), histologiska indikationer på njurskador (regenerativa skador i njurepitelet, förtjockning av basalmembranet, dilatation av tubuli). Dessa biverkningar orsakade av den farmakologiska verkan av olmesartanmedoxomil har också förekommit i prekliniska studier med andra  $AT_1$ -receptorantagonister och ACE-hämmare, och kan minskas vid samtidig oral administrering av natriumklorid.

Ökad plasmareninaktivitet och hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna i njurarna sågs hos båda arter. Dessa förändringar, som är en typisk effekt för klassen ACE-hämmare och andra  $AT_1$ -receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk relevans.

Liksom andra  $AT_1$ -receptorantagonister visade sig olmesartanmedoxomil öka incidensen av kromosombrott i cellkulturer *in vitro*. Inga relevanta effekter observerades i flera *in vivo* studier med olmesartanmedoxomil vid mycket höga orala doser upp till 2 000 mg/kg. Samlade data från omfattande genotoxicitetstester tyder på att det är mycket osannolikt att olmesartan är genotoxiskt under kliniska användningsförhållanden.

Olmesartanmedoxomil var inte karcinogent hos råttor i en 2-årig studie eller hos möss när de testades i två 6-månaders karcinogenicitetsstudier med transgena modeller.

I reproduktionsstudier hos råttor påverkade inte olmesartanmedoxomil fertiliteten och det fanns inga tecken på teratogena effekter. Som för andra angiotensin II -antagonister minskade överlevnaden av avkomma efter exponering för olmesartanmedoxomil, och njurbäckendilatation sågs efter exponering av hondjur sent i dräktighetsperioden och i den digivande perioden. I likhet med andra antihypertensiva medel visades att olmesartanmedoxomil var mer toxisk hos dräktiga kaniner än hos dräktiga råttor, men det fanns inga tecken på fostertoxisk effekt.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Tablettdragering  
Hypromellos  
Polyetylen glykol  
Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

36 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

*Olmestartan medoxomil Stada 10 mg filmdragerade tabletter:*  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

*Olmestartan medoxomil Stada 20 mg filmdragerade tabletter:*  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

*Olmestartan medoxomil Stada 40 mg filmdragerade tabletter:*  
Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Olmestartan medoxomil Stada 10 mg filmdragerade tabletter:* 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter i OPA/Al/PVC-blistenförpackningar.

*Olmestartan medoxomil Stada 20 mg filmdragerade tabletter:* 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter i OPA/Al/PVC-blistenförpackningar.

*Olmestartan medoxomil Stada 40 mg filmdragerade tabletter:* 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter i OPA/Al/PVC-blistenförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 32824

20 mg: 32825

40 mg: 32826

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29.2.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 20.05.2021

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.02.2022