

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 olmesartaanimedoksoomiin 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, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä.

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Munuaisten vajaatoiminta- ja munuaissiirtopotilaat

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

Olmesartaanimedoksoomiin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Olmesartaanimedoksoomiin 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 olmesartaanimedoksoomiin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (katso annossuositukset potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta kohdasta 4.2).

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa.

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

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

Keliakiatyyppinen 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 yliherkkyyssreaktio 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, olmesartaanihoido on lopetettava 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

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

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

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke

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

Olmesartaanimedoksomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää

lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. 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 ($\geq 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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	Kiertohuimius	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
Maksa ja sappi	Autoimmunihepatiitti*	Tuntematon
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	Niveltulehdus	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
	Väsymys	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 rabdomyolyytitapauksia on raportoitu, ja ne ovat liittyneet ajallisesti angiotensiini II-resptorin salpaajien käyttöön.

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

Pediatriset potilaat

Olmestasartaanimedoksomiilin 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 olmesartaanimedoksomiiliannosta saaneeseen ryhmään.

Olmestasartaanimedoksomiilin 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Olmesartaanin poistosta dialyysin avulla ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II –reseptorin salpaajat

ATC-koodi: 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.

Klininen 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 merkitsevästi 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 kreatiinipitoisuuden 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

Olmesartaanimedoksomiilin pediatristen potilaiden verenpainetta alentavaa vaikutusta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 302 iältään 6–17-vuotiasta verenpainetautiin 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) olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, ja alle \geq 35 kg painavat potilaat satunnaistettiin saamaan 5 mg (pieni annos) tai 40 mg (suuri annos) olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Olmesartaanimedoksomiili alensi sekä systolista että diastolista verenpainetta merkittävästi suhteessa painon mukaiseen annokseen. Olmesartaanimedoksomiili 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 olmesartaanimedoksomiilia 0,3 mg/kg kerran päivässä kolmen viikon ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin kaksoissokkoutetussa vaiheessa saamaan joko olmesartaanimedoksomiilia 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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Olmესartaanimedoksomiili on aihiolääke, joka muuttuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metabolitiksi, 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.

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

Olmесartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden välillä on pieni (koska olmesartaanimedoksomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä interaktioita).

Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen 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).

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriset potilaat

Olmesartaanin farmakokinetiikkaa 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 pienenevät vähemmän (C_{max} pieneni 4 % ja AUC 15 %), kun olmesartaanimedoksomiilia annettiin 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia. Olmesartaanin eliminaation puoliintumisaika lyheni 50–52 % huolimatta siitä, annettiinko olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla suoritetuissa kroonista toksisuutta koskevista 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 toiminallisista muutoksista munuaisissa), sydämen painon lasku, punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) lasku, merkit munuaisten kudosaivourioista (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 oraalina annoksina 2 000 mg/kg asti. Genotoksisuustestien yhdistetyt tulokset viittaavat siihen, ettei olmesartaanilla mitä todennäköisimmin ole genotoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Olmესartaanimedoksomiili 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 verensäätöaineiden 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

Hydroksiipropyyliselluloosa

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 pakkauskoot

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

20 mg: 26875

40 mg: 26876

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.06.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.06.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.7.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg olmesartanmedoxomil.

Hjälpämne med känd effekt: innehåller 55,525 mg laktosmonohydrat.

Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil.

Hjälpämne med känd effekt: innehåller 111,05 mg laktosmonohydrat.

Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil.

Hjälpämne med känd effekt: innehåller 222,10 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg tabletter:

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, med ”10” präglad på den ena sidan.

Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg tabletter:

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, med ”20” präglad på den ena sidan.

Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg tabletter:

Vit, oval, bikonvex filmdragerad tablett, med ”40” präglad på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Behandling av hypertoni hos barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

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

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

Äldre (65 år eller äldre)

Ingen särskild dosjustering krävs vanligtvis hos äldre patienter (se nedan för dosrekommendationer för 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 måttligt 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, 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 och 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).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år:

Den rekommenderade startdosen av olmesartanmedoxomil för barn i åldern 6 till 18 år är 10 mg en gång dagligen. Hos barn vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt vid denna dos kan dosen olmesartanmedoxomil ökas till 20 mg en gång dagligen. Om ytterligare blodtryckssänkning krävs hos barn som väger över 35 kg kan dosen olmesartanmedoxomil ökas till högst 40 mg. Hos barn som väger mindre än 35 kg ska den dagliga dosen inte överstiga 20 mg.

Annan pediatrisk population

Säkerhet och effekt för olmesartanmedoxomil för barn i åldern 1 till 5 år har ännu inte fastställts. Utifrån tillgängliga data som beskrivs i avsnitt 4.8 och 5.1 kan inga dosrekommendationer ges.

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

Administreringsätt

För att underlätta följsamheten rekommenderas att Olmesartan medoxomil Sandoz tabletter tas vid ungefär samma tid varje dag, med eller utan mat, till exempel vid frukost. Tabletten sväljs med 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.
- Andra eller tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).
- Samtidig användning av Olmesartan medoxomil Sandoz och läkemedel innehållande aliskiren är

kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Intravaskulär 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 kongestiv 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 regelbunden övervakning av kalium- och kreatininnivåer. Användning av olmesartanmedoxomil rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 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 och 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 samtidiga faktorer som påverkar detta tillstånd. Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet påbörjas bör nytta/riskförhållandet utvärderas och andra behandlingsalternativ övervägas (se även avsnittet "Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)").

De viktigaste riskfaktorerna för hyperkalemi anses vara:

- 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 hyperkalemi: saltsubstitut som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunosuppressorer som ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim.
- samtidiga faktorer som påverkar detta tillstånd, i synnerhet dehydrering, akut

hjärtdekomensation, metabolisk acidos, försämring av njurfunktionen, plötslig försämring av njursjukdomar (t.ex. infektionssjukdomar), cellulär lysering (t.ex. akut ischemi i extremiteterna, rabdomyolys, omfattande trauma).

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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 RAAS genom samtidig 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 samtidig användning av 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- och 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 svår kronisk diarré med betydande viktnedgång rapporterats hos patienter som tar olmesartan, några månader till år efter läkemedlets insättande, eventuellt orsakad av en lokal försenad överkänslighetsreaktion. Intestinala biopsier från patienter uppvisade ofta villusatrofi. Om en patient utvecklar dessa symtom under behandling med olmesartan och i avsaknad av andra uppenbara etiologier, ska behandlingen med olmesartan omedelbart avbrytas och bör inte återupptas. Om diarrén inte förbättras under veckan efter avbrytandet bör ytterligare specialistråd (t.ex. från en gastroenterolog) övervägas.

Etniska skillnader

Liksom för alla andra angiotensin II-receptorantagonister 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-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ antihypertensiv behandling vars säkerhetsprofil är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-receptorantagonister omedelbart avbrytas och vid behov alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Annat

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

Varningar om hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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-aldosteronsystemet (RAAS) genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (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 ökning av serumkalium (se avsnitt 4.4). Samtidig användning rekommenderas därför inte.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

NSAID (inklusive acetylsalicylsyra vid doser > 3 g/dag och även COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister kan verka synergistiskt genom att minska den glomerulära filtrationen.

En risk vid samtidig användning av NSAID och angiotensin II-receptorantagonister är 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 gallsyraubindande medlet kolesevelam

Samtidig administrering av det gallsyraubindande 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 läkemedel

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) observerades en svag 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 ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister. Därför rekommenderas inte samtidig användning av olmesartanmedoxomil och litium (se avsnitt 4.4). Om användning av kombinationen visar sig nödvändigt rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåer.

Andra föreningar

Substanser som har undersökts i kliniska studier med friska försökspersoner inkluderar bl.a. 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 cytokrom P450-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro*, och hade inga eller minimalt inducerande effekter på cytokrom P450-aktiviteten hos råttor. Därför genomfördes inte interaktionsstudier med kända cytokrom P450-enzymhämmare eller -inducerare *in vivo*, och inga kliniskt relevanta interaktioner mellan olmesartan och läkemedel som metaboliseras av ovanstående cytokrom P450-enzymerna förväntas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Det är inte känt om interaktionerna hos barn liknar dem hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorantagonister 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-receptorantagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister 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-receptorantagonister avbrytas omedelbart och vid behov alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om fostret exponerats för angiotensin II-receptorantagonister under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurar och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister 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 bröstmjolk hos människa. Eftersom ingen information angående användning av olmesartan under amning finns, rekommenderas inte Olmesartan medoxomil Sandoz under amning och alternativa

behandlingsmedel med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med Olmesartan medoxomil Sandoz är huvudvärk (7,7 %), influensaliknande symtom (4,0 %) och yrsel (3,7 %).

I placebokontrollerade monoterapistudier var svindel (2,5 % förekomst för olmesartanmedoxomil och 0,9 % för placebo) den enda biverkningen som var otvetydigt 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 av olmesartanmedoxomil i kliniska studier samt säkerhetsstudier och spontanrapportering efter godkännande för försäljning sammanfattas i tabellen nedan.

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

MedDRA-organklassystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hypertriglyceridemi	Vanliga
	Hyperurikemi	Vanliga
	Hyperkalemi	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
Öron och balansorgan	Rotatorisk yrsel	Mindre vanliga
Hjärtat	Angina pectoris	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypotension	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkit	Vanliga
	Faryngit	Vanliga
	Hosta	Vanliga
	Rinit	Vanliga
Magtarmkanalen	Gastroenterit	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Buksmärtor	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Kräkningar	Mindre vanliga
	Celiakiliknande enteropati (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Autoimmun hepatit*	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Exantem	Mindre vanliga
	Allergisk dermatit	Mindre vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
	Utslag	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga
	Angioödem	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artrit	Vanliga
	Ryggsmärta	Vanliga
	Skelettsmärta	Vanliga
	Myalgi	Mindre vanliga

	Muskelspasmer	Sällsynta
Njurar och urinvägar	Hematuri	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Akut njursvikt	Sällsynta
	Nedsatt njurfunktion	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta	Vanliga
	Bröstmärta	Vanliga
	Perifert ödem	Vanliga
	Influensaliknande symtom	Vanliga
	Trötthet	Vanliga
	Ansiktsödem	Mindre vanliga
	Asteni	Mindre vanliga
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga
	Letargi	Sällsynta
Undersökningar	Ökade leverenzzymer	Vanliga
	Ökat blodurea	Vanliga
	Ökat blodkreatinkinas	Vanliga
	Ökat blodkreatinin	Sällsynta

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

*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.

Pediatrik population

Säkerheten för olmesartanmedoxomil undersöktes hos 361 barn och ungdomar 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. $\geq 1/100$, $< 1/10$) som inte har rapporterats hos vuxna.
- Under den tre veckor långa dubbelblinda studien var frekvensen av behandlingsrelaterad yrsel och huvudvärk nästan fördubblad hos barn i åldern 6–17 år i gruppen med hög dos av olmesartanmedoxomil.

Den samlade säkerhetsprofilen för olmesartanmedoxomil 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 till:

webbplats: 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 symtomatisk och understödjande.

Det föreligger ingen information om dialyserbarheten av olmesartan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II receptorblockerare

ATC-kod: C09CA08.

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Olmesartanmedoxomil är en potent, oralt aktiv och selektiv angiotensin II-receptor (typ AT1) antagonist. Det förväntas blockera alla effekter av angiotensin II som medieras av AT1-receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin II. Den selektiva antagonismen av angiotensin II (AT1)-receptorerna resulterar i öknings i plasmareninivåer och angiotensin I- och II-koncentrationer samt en 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 (AT1)-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 plötslig förhöjning av blodtrycket efter avslutad behandling.

Dosering en gång dagligen med olmesartanmedoxomil ger en effektiv och jämn blodtryckssänkning 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 blodtryckssänkande effekten additiv och samtidig administrering tolereras väl.

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

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

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 placebogrupperna utvecklade mikroalbuminuri.

Kardiovaskulära händelser uppträdde hos 96 patienter (4,3 %) i olmesartangruppen och 94 patienter (4,2 %) i placebogruppen för sekundära endpoints. Incidensen av kardiovaskulär mortalitet var högre i olmesartangruppen jämfört med placebogruppen (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 i olmesartangruppen var numeriskt högre (26 patienter (1,2 %) mot 15 patienter (0,7 %)), huvudsakligen som en följd av ett ökat antal fatala kardiovaskulära händelser.

I ORIENT-studien (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) undersöktes effekterna av olmesartan på njur- och kardiovaskulära behandlingsutfall 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 (14,2 %) i olmesartangruppen och 53 patienter (18,7 %) i placebogruppen. Den sammansatta kardiovaskulära endpointen inkluderade kardiovaskulära dödsfall (10 patienter (3,5 %) i olmesartangruppen mot 3 patienter (1,1 %) i placebogruppen), totalmortalitet (19 patienter (6,7 %) mot 20 patienter (7,0 %)), icke-fatal stroke (8 patienter (2,8 %) mot 11 patienter (3,9 %)) och icke-fatal hjärtinfarkt (3 patienter (1,1 %) mot 7 patienter (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 åldern 6 till 17 år. Studiepopulationen bestod av en kohort med 112 svarta patienter och en kohort med 190 patienter från olika etniska grupper, inklusive 38 svarta. Hypertoni etiologin var övervägande essentiell hypertoni (87 % av kohorten med svarta patienter och 67 % av kohorten med patienter från olika etniska grupper). 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 ≥ 35 kg randomiserades till 5 mg (låg dos) eller 40 mg (hög dos) 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 olmesartangruppen. Behandlingen var effektiv på både primär och sekundär hypertoni hos pediatrika patienter. Som observerats hos de vuxna populationerna var blodtryckssänkningen mindre hos svarta patienter.

I samma studie fick 59 patienter i åldrarna 1 till 5 år som vägde ≥ 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 i utsättningsfasen 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 % KI -2 till 7/-1 till 7).

Övrigt:

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with 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 på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes samt evidens för organskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant positiv effekt på renala 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 och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupperna och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

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 magtarmkanalen.

Inget oförändrat olmesartanmedoxomil och ingen oförändrad 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 proteinbundna 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 distributionsvolym efter intravenös dosering är låg (16–29 l).

Metabolism och eliminering

Total plasmaclearance 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 utsöndrades i faeces. Baserat på en biotillgänglighet på 25,6 % kan det beräknas att absorberad olmesartan utsöndras både genom utsöndring via njurarna (ca 40%) och utsöndring via galla/lever (ca 60 %). All återvunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan betydande

metabolit detekterades. Den enterohepatiska cirkulationen 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 eliminationshalveringstid varierade mellan 10 och 15 timmar efter upprepad oral dosering. "Steady state" uppnåddes efter de några första doserna och ingen ackumulering var tydlig efter 14 dagars upprepad dosering. Njurclearance var ca 0,5–0,7 liter/timme och oberoende av dosen.

Farmakokinetik hos speciella populationer

Pediatrisk 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 av olmesartan i plasma vid steady state med ca 35 % hos äldre (65–75 år) och ca 44 % hos mycket äldre (≥ 75 år) jämfört med den yngre åldersgruppen. Detta kan åtminstone delvis relateras till en genomsnittlig minskning av njurfunktionen hos dessa patientgrupper.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade AUC vid steady state med 62 %, 82 % och 179 % hos patienter med lätt, måttligt respektive 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 hos motsvarande friska kontroller. Genomsnittliga C_{\max} -värden för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Studier har inte gjorts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Läkemedelsinteraktioner

Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3 750 mg kolesevelamhydroklorid till friska försökspersoner resulterade i 28 % minskning av C_{\max} och 39 % minskning i AUC för olmesartan. En mindre minskning av C_{\max} och AUC (C_{\max} minskade 4 % och AUC 15 %) 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 AT1-receptorantagonister och ACE-hämmare: ökat blodurea (BUN) och kreatinin (genom funktionella förändringar i njurarna orsakade av blockering av AT1-receptorer), minskad hjärtvikt, minskning av röda blodkroppar (erythrocyter, 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 AT1-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 AT1-receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk relevans.

Liksom andra AT1-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 genotoxicitetstester tyder på att det är mycket osannolikt att olmesartan är genotoxiskt vid klinisk användning.

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

I reproduktionsstudier hos råttor påverkade inte olmesartanmedoxomil fertiliteten och det fanns inga tecken på teratogena effekter. Som för andra angiotensin II-receptorantagonister ökade dödligheten av avkomma efter exponering för olmesartanmedoxomil, och njurbäckendilatation sågs efter exponering av hondjur sent i dräktighetsperioden och under 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

Tabletkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Stearinsyra

Tablettdragering

Hypromellos

Hydroxipropylcellulosa

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg och 20 mg:

Al/Al-blistarförpackningar med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 eller 500 filmdragerade tabletter.

40 mg:

Al/Al-blistarförpackningar med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 280 eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 26874

20 mg: 26875

40 mg: 26876

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.06.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 02.06.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.7.2022