

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg

Yksi tabletti sisältää 57,50 mg laktoosimonohydraattia.

20 mg

Yksi tabletti sisältää 115,00 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg

Yksi tabletti sisältää 230,00 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg: valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrettu merkintä S1; tabletin halkaisija: 6,5 mm, paksuus 2,4–3,4 mm.

20 mg: valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrettu merkintä S2; tabletin halkaisija: 8 mm, paksuus 3,4–4,5 mm.

40 mg: valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrettu merkintä S3; tabletin mitat: 13 x 8 mm, paksuus 4,3–5,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertension hoito aikuisilla.

Lasten ja nuorten (6-18 vuotiaat) hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun aloitusannos 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 suurentaa 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 potilaille ei tavallisesti tarvita erityistä annostuksen mukauttamista (katso alla annossuositukset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta). Jos annoksen suurentaminen vähitellen enimmäisannokseen 40 mg:aan 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 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 olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Enimmäisannosta 20 mg kerran päivässä ei pidä ylittää. Verenpaineen ja munuaistoiminnan huolellinen seuranta on suositeltavaa, kun hoidetaan maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, jotka jo saavat diureetteja ja/tai muita verenpainelääkkeitä. Kokemusta ei ole olmesartaanimedoksomiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä käyttöä tämän takia suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Olmesartaanimedoksomiilia ei pidä käyttää potilaille, joilla on sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin)

Olmesartaanimedoksomiilin suositeltu aloitusannos 6 vuotta täyttäneille alle 18-vuotiaille lapsille on 10 mg kerran päivässä. Lapsilla, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin vuorokausiannos voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä. Jos verenpainetta pitää laskea vielä lisää, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan päivässä lapsille, jotka painavat ≥ 35 kg. Alle 35 kg painavien lasten vuorokausiannos saa olla enintään 20 mg.

Muut pediatriset potilaat

Olmesartaanimedoksomiilin 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.

Olmesartaanimedoksomiilia ei pidä käyttää alle 1 vuoden ikäisten lasten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi ja koska tietoja tästä ikäryhmästä ei ole.

Antotapa

Hoitomyöntyvyyden kannalta on suositeltavaa, että Olmesartan medoxomil Krka -tabletit otetaan joka päivä samaan aikaan, aterian yhteydessä tai ilman ateriaa, esimerkiksi aamiaisaikaan. Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillisen vettä) kanssa. Tabletti tulisi niellä kokonaisena pureskelematta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Sappiteiden tukos (ks. kohta 5.2).

Olmesartan medoxomil Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-vaiheista, 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 pitää hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiilin antamista.

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

Potilailla, joilla verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Samanlaisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä.

Renovaskulaarinen hypertensio:

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

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirto:

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

Olmesartaanimedoksomiilin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma $<20 \text{ ml/min}$) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Olmesartaanimedoksomiilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto tai joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinin puhdistuma on $<12 \text{ ml/min}$), ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta:

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi olmesartaanimedoksomiilin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (katso 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. Hyperkalemian keskeisiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes, munuaisten vajaatoiminta, ikä (yli 70 vuotta)
- yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkevalmisteen ja/tai kaliumlisän samanaikainen käyttö. 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 (NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi - muut samanaikaiset tällaiseen tilaan vaikuttavat tekijät, etenkin elimistön kuivumistila, äkillinen sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudit), solulyysi (esim. äkillinen raajaiskemia, rabdomyolyysi, laajentunut trauma).

Riskipotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Litium:

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

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia:

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

Primaarinen aldosteronismi:

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi olmesartaanimedoksomiilia ei suositella tällaisille potilaille.

Keliakiatyypinen suolisairaus:

Olmesartaania käyttävillä potilailla on joitakin kuukausia tai vuosia kestäneen hoidon jälkeen raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteista kroonista ripulia, jonka syynä on mahdollisesti paikallinen viivästynyt yliherkkyysoire ja johon liittyy huomattavaa laihumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana, muut syyt on suljettava pois. Jos muuta syytä ei todeta, olmesartaanimedoksomiilihoitoa lopettamista on harkittava. Jos oireet häviävät ja keliakiatyypinen suolisairaus on varmistettu koepalan perusteella, olmesartaanimedoksomiilihoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Etniset erot:

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

Raskaus:

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

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.

Olmesartan medoxomil Krka 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

Pediatriset potilaat:

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Ei tiedetä, ovatko yhteisvaikutukset lapsilla samanlaisia kuin aikuisilla.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus olmesartaanimedoksomiiliin:

Kaliumvalmisteet ja kaliumia säästävät diureetit:

Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä ei tämän takia suositella.

Muut verenpainelääkkeet:

Muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä olmesartaanimedoksomiilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit):

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

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

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Olmesartaanimedoksomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksomiilin antoa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Muut valmisteet:

Antasidihoidon (alumiinimagnesiumhydroksidi) jälkeen havaittiin olmesartaanin biologisessa hyväksikäytettävyydessä lievää laskua. Varfariinin ja digoksiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut olmesartaanin farmakokinetiikkaan.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

Olmesartaanimedoksomiilin 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 olmesartaanimedoksoomiin 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 merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu, eikä nimenomaan olmesartaanimedoksoomiilla ollut merkittävää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Olmestaanilla 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 rotan sytokromi P450 -aktiivisuuteen tai vaikutus siihen oli hyvin vähäinen. Siksi *in vivo* -interaktiotutkimuksia ei tehty tunnetuilla sytokromi P450 -entsyymien estäjillä tai indusioijilla, eikä olmesartaanin ja edellä mainittujen sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

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. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava 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 ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3.)

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Olmestaani erittyy imettävien rottien maitoon, mutta ei tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen maitoon. Koska Olmesartan medoxomil Krka -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, 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 koneidenkäyttökykyyn

Olmesartan medoxomil Krka -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa esiintyä toisinaan heitehuimausta tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Olmesartaanimedoksoimilihoidon 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 % olmesartaanimedoksoimiin 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 olmesartaanimedoksoimiin käytön yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen.

Haittavaikutustaulukko:

Olmesartaanimedoksoimiliillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeen tehdyissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa raportoituista haittavaikutuksista esitetään yhteenveto seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin käyttäen seuraavaa luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus | Yleisyys |
|--|---------------------------------------|-------------------|
| Veri ja imukudos | trombosytopenia | melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | anafylaktinen reaktio | melko harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | hypertriglyseridemia | yleinen |
| | hyperurikemia | yleinen |
| | hyperkalemia | harvinainen |
| Hermosto | heitehuimaus | yleinen |
| | päänsärky | yleinen |
| Kuulo ja tasapainoelin | kiertohuimaus | melko harvinainen |
| Sydän | angina pectoris | melko harvinainen |
| Verisuonisto | hypotensio | harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | keuhkoputkitulehdus | yleinen |
| | nielutulehdus | yleinen |
| | yskä | yleinen |
| | nuha | yleinen |
| Ruoansulatuselimistö | maha-suolitulehdus | yleinen |
| | ripuli | yleinen |
| | vatsakipu | yleinen |
| | pahoinvointi | yleinen |
| | dyspepsia | yleinen |
| | oksentelu | melko harvinainen |
| | keliakiatyypinen suolistosairaus (ks. | hyvin harvinainen |

| | | |
|---|---|-------------------|
| | kohta 4.4) | |
| Maksa ja sappi | autoimmuunihepatiitti* | tuntematon |
| Iho ja ihonalainen kudos | eksanteema | melko harvinainen |
| | allerginen ihotulehdus | melko harvinainen |
| | urtikaria | melko harvinainen |
| | ihottuma | melko harvinainen |
| | kutina | melko harvinainen |
| | angioedeema | harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | niveltulehdus | yleinen |
| | selkäkipu | yleinen |
| | luustokipu | yleinen |
| | lihassärky | melko harvinainen |
| | lihasspasmit | harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | verivirtsaisuus | yleinen |
| | virtsatieinfektio | yleinen |
| | akuutti munuaisten toiminnan pettäminen | harvinainen |
| | munuaisten vajaatoiminta | harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | kipu | yleinen |
| | rintakipu | yleinen |
| | raajojen turvotus | yleinen |
| | influenssan kaltaiset oireet | yleinen |
| | 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 |

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

Rabdomyolyyysiä on raportoitu yksittäisinä tapauksina, joissa on ollut ajallinen yhteys angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön.

Lisätietoja erityisistä potilasryhmistä

Iäkkäillä potilailla hypotension esiintymistiheys on jonkin verran suurentunut (harvinaisesta melko harvinaiseen).

Pediatriset potilaat:

Olmesartaanimedoksoomiilin turvallisuutta seurattiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 361:llä iältään 1–17-vuotiaalla lapsella ja nuorella. Vaikka haittatapahtumat olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla, seuraavien tapahtumien esiintyvyys oli suurempi lapsilla:

- Nenäverenvuoto on lapsilla yleinen haittavaikutus ($\geq 1/100$, $< 1/10$), jota ei ole raportoitu aikuisilla.
- Hoidosta johtuvan heitehuimauksen ja päänsäryn esiintyvyys lähes kaksinkertaistui suurta olmesartaanimedoksoomiiliannosta saaneilla 6–17-vuotiailla lapsilla 3 viikon pituisen kaksoissokkoutetun tutkimuksen aikana.

Olmesartaanimedoksoomiilin yleinen turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla ei merkittävästi eroa turvallisuusprofiilista aikuisilla.

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
 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 sattua potilasta on seurattava tarkasti, ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Olmesartaanin poistamisesta 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 pienentää plasman aldosteronipitoisuutta.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Verenpainetaudin yhteydessä olmesartaanimedoksoomiili aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen laskun. Ensimmäiseen annokseen liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylaksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole 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 vaikutuksia kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -tutkimuksessa selvitettiin, voiko olmesartaanihoito viivästyttää mikroalbuminurian alkamista. Tutkimukseen osallistui 4 447 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli normoalbuminuria ja vähintään yksi muu kardiovaskulaarisairauden riskitekijä. Seuranta-aika oli 3,2 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä jotakin muuta verenpainelääkettä, pois lukien ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat.

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän 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 kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumiseen, loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen, mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika) ilmeni olmesartaaniryhmässä 116 potilaalla (41,1 %) ja lumeryhmässä 129 potilaalla (45,4 %) (riskisuhde 0,97, 95 %:n luottamusväli 0,75–1,24, $p = 0,791$). Yhdistetty toissijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma ilmeni olmesartaaniryhmässä 40 potilaalla (14,2 %) ja lumeryhmässä 53 potilaalla (18,7 %). Yhdistettyyn kardiovaskulaariseen päätetapahtumaan kuului kardiovaskulaarisista syistä johtunut kuolema (olmesartaaniryhmässä 10 potilasta (3,5 %) ja lumeryhmässä 3 potilasta (1,1 %)), kokonaiskuolleisuus (19 potilasta (6,7 %) vs. 20 potilasta (7,0 %)), ei-fataali aivohalvaus (8 potilasta (2,8 %) vs. 11 potilasta (3,9 %)) ja ei-fataali sydäninfarkti (3 potilasta (1,1 %) vs. 7 potilasta (2,5 %)).

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiiin 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.

Pediatriset potilaat:

Olmesartaanimedoksomiilin verenpainetta alentavaa vaikutusta pediatrisilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 302 korkeaa verenpainetta sairastavaa 6–17-vuotiasta potilasta. Tutkimuspopulaatio muodostui pelkästään mustaihoisten kohortista, johon kuului 112 potilasta, ja erirotuisien potilaiden kohortista, johon kuului 190 potilasta, joista 38 oli mustaihoisia. Hypertensio oli etiologialtaan pääasiassa primaarista hypertensiota (87 %:lla tutkittavista mustaihoisten kohortissa ja 67 %:lla tutkittavista erirotuisien kohortissa). 20 – < 35 kg painavat potilaat satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksomiilia 2,5 mg (pieni annos) tai 20 mg (suuri annos) kerran vuorokaudessa ja \geq 35 kg painavat tutkittavat satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksomiilia 5 mg (pieni annos) tai 40 mg (suuri annos) kerran vuorokaudessa. Olmesartaanimedoksomiili pienensi merkittävästi sekä systolista että diastolista verenpainetta painon suhteen korjatulla annosriippuvaisella tavalla. Sekä pieni että suuri olmesartaanimedoksomiiliannos pienensi systolista verenpainetta merkittävästi lähtötilanteesta (pieni annos 6,6 mmHg ja suuri annos 11,9 mmHg). Tämä vaikutus havaittiin myös kahden viikon pituisen satunnaistetun lääkkeen käytön lopetusvaiheen aikana, jolloin sekä keskimääräisessä systolisessa että diastolisessa verenpaineessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä rebound-vaikutus lumelääkeryhmässä verrattuna olmesartaanimedoksomiilia saaneiden ryhmään. Hoito oli tehokas molemmissa pediatristen potilaiden ryhmissä: sekä potilailla, joilla oli primaarinen hypertensio, että potilailla, joilla oli sekundaarinen hypertensio. Kuten aikuisillakin, verenpaineen alenemat olivat pienempiä mustaihoisilla potilailla.

Samassa tutkimuksessa 59 iältään 1–5-vuotiasta vähintään 5 kg painavaa potilaista sai olmesartaanimedoksomiilia 0,3 mg/kg kerran vuorokaudessa kolmen viikon ajan tutkimuksen avoimessa vaiheessa ja sen jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksomiilia tai lumelääkettä kaksoissokkoutetussa vaiheessa. Lääkkeen lopettamisvaiheen toisen viikon lopussa keskimääräinen systolinen/diastolinen verenpaine oli olmesartaanimedoksomiiliryhmään satunnaistetuilla tutkittavilla alimmillaan 3/3 mmHg pienempi; tämä verenpaineen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 %:n luottamusväli -2/-7/-1-7).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Plasmasta tai eritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksomiilia tai muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

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

Ruudalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen ja siksi olmesartaanimedoksoomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Olmestaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmestaanin 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 olmesartaanimedoksoomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä interaktioita). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus suoneen annon jälkeen on pieni (16–29 l).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ¹⁴C-merkityn olmesartaanimedoksoomiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan (suurin osa 24 tunnin kuluessa lääkkeen oston) 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).

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat):

Olmestaanin vakaan tilan AUC suureni iäkkäillä (65–75-vuotiailla) verenpainepotilailla noin 35 % ja erittäin iäkkäillä (yli 75-vuotiailla) potilailla noin 44 % nuorempiin ikäryhmiin verrattuna. Tämä saattaa ainakin osittain liittyä munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikentymiseen näissä potilasryhmissä.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaissa, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurenevät terveisiin verrokkeihin verrattuna. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla nousu oli 62 %, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (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 vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä tutkimushenkilöillä. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat:

Olmesartaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin 1–16-vuotiailla hypertensiivisillä pediatriisilla potilailla. Potilaan painon suhteen korjattu olmesartaanin puhdistuma oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla pediatriisista tutkittavista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

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 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 tehdyissä kroonista toksisuutta koskevista tutkimuksissa 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 kudosaurioista (munuaisten epiteelin uusiutuvat haavaumat, tyvikalvon paksuuntuminen, tiehyiden laajentuminen). Näitä olmesartaanimedoksomiilin farmakologisen toiminnan aiheuttamia haittavaikutuksia on ilmennyt myös muilla AT_1 -reseptoriensalpaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä kokeissa, ja niitä voidaan estää antamalla samanaikaisesti oraalisesti natriumkloridia.

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

Muiden AT_1 -reseptorien salpaajien lailla olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän kromosomikatkosten esiintymisyleisyyttä soluviljelmissä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei havaittu lukuisissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa olmesartaanimedoksomiilia käytettiin hyvin suurina oraalisisina annoksina 2000 mg/kg saakka. Genotoksisuustestien yhdistetyt tulokset viittaavat siihen, ettei olmesartaanilla mitä todennäköisimmin ole genotoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Olmesartaanimedoksomiili 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:

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti

Hydroksipropyylise lluloosa, matalasubstituutioasteinen
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Titaanidioksidi
Talkki
Makrogoli 3000
Poly(vinyylialkoholi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC-kalvo/alumiinikalvo – läpinäkymätön): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Tablettipurkki (HDPE – läpinäkymätön), muovinen kierrekorkki (PP), joka sisältää kuivausainetta: 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 33452
20 mg: 33453
40 mg: 33454

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.09.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.02.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.09.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

10 mg

Varje tablett innehåller 57,50 mg laktosmonohydrat.

20 mg

Varje tablett innehåller 115,00 mg laktosmonohydrat.

40 mg

Varje tablett innehåller 230,00 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

10 mg: vita, runda, aningen bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S1 på ena sidan av tabletten, tablett diameter: 6,5 mm, tjocklek 2,4 mm-3,4 mm.

20 mg: vita, runda, aningen bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S2 på ena sidan av tabletten, tablett diameter: 8 mm, tjocklek 3,4 mm-4,5 mm.

40 mg: vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S3 på ena sidan av tabletten, tablett dimensioner: 13x8 mm, tjocklek 4,3 mm-5,5 mm.

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 av olmesartanmedoxomil är 10 mg en gång dagligen. Hos patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med denna dos, kan dosen av olmesartanmedoxomil ökas till 20 mg en gång dagligen som optimal dos. Om blodtrycket behöver sänkas ytterligare, kan dosen av olmesartanmedoxomil ökas till maximalt 40 mg dagligen eller behandling med hydroklortiazid läggas till.

Den blodtryckssänkande effekten av olmesartanmedoxomil är påtaglig inom två veckor efter behandlingsstart och maximal effekt uppnås ungefär åtta veckor efter behandlingsstart. Detta ska alltid beaktas när man överväger att ändra doseringsregim för en patient.

Äldre personer (65 år eller äldre)

Ingen dosjustering behövs i allmänhet hos äldre personer (se doseringsrekommendationerna nedan för patienter med nedsatt njurfunktion). Om upptitrering till den maximala dosen 40 mg dagligen krävs, ska blodtrycket övervakas noga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den maximala dosen till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 20–60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, eftersom erfarenheterna av högre doser till denna patientgrupp är begränsade. Användning av olmesartanmedoxomil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min), eftersom det bara finns begränsade erfarenheter hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4, 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen justering av doseringsrekommendationerna krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas startdosen 10 mg en gång dagligen. Den maximala dosen får 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 gravt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Olmesartanmedoxomil får inte användas av patienter med gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år

Rekommenderad startdos av olmesartanmedoxomil för barn i åldern 6 till 18 år är 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. För barn vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med denna dos, kan dosen av olmesartanmedoxomil ökas till 20 mg en gång dagligen. Om blodtrycket behöver sänkas ytterligare, kan dosen av olmesartanmedoxomil ökas till maximalt 40 mg för barn som väger ≥ 35 kg. För barn som väger < 35 kg ska den dagliga dosen inte överskrida 20 mg.

Övrig pediatrik population

Säkerhet och effekt av olmesartanmedoxomil för barn i åldern 1 till 5 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

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

Administreringsätt

För att underlätta följsamhet till behandlingen rekommenderas att Olmesartan medoxomil Krka tas ungefär samma tid varje dag, med eller utan mat, till exempel vid frukost. Tabletten ska sväljas med tillräcklig mängd vätska (till exempel ett glas vatten). Tabletterna ska sväljas hela utan att tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av Olmesartan medoxomil Krka och läkemedel som innehåller 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

Minskad intravaskulär volym:

Symtomatisk hypotoni kan förekomma, särskilt efter första dosen, hos patienter med hypovolemi och/eller hyponatremi på grund av höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd ska korrigeras före administrering av olmesartanmedoxomil.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet:

Hos patienter vars kärntonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (till exempel patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med andra läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens. Det kan inte uteslutas att liknande effekter uppstår med angiotensin-II-receptorantagonister.

Renovaskulär hypertoni:

En ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enskilt fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:

När olmesartanmedoxomil används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas periodisk övervakning av kalium- och kreatininnivåerna i serum. Användning av olmesartanmedoxomil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) (se avsnitt 4.2, 5.2). Det saknas erfarenhet av administrering av olmesartanmedoxomil hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation och patienter med nedsatt njurfunktion i slutskedet (d.v.s. kreatininclearance < 12 ml/min).

Nedsatt leverfunktion:

Det saknas erfarenhet av behandling av patienter med gravt nedsatt leverfunktion och därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion).

Hyperkalemi:

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

Risken för detta tillstånd, som kan vara dödligt, ökar hos äldre personer, patienter med njurinsufficiens, diabetiker, patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna och/eller patienter med samtidiga komplikationer.

Innan samtidig behandling med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet övervägs, ska balansen mellan nytta och risk bedömas och andra alternativ övervägas.

De största riskfaktorerna för hyperkalemi anses vara:

- Diabetes, nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år)
- Kombination av ett eller flera läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumtillägg. Vissa läkemedel eller läkemedelsklasser kan utlösa hyperkalemi:

saltersättningsmedel innehållande kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva medel som ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim.

- Samtidiga händelser, i synnerhet dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötsligt försämrat njurtillstånd (t.ex. infektionssjukdomar), cellulär lys (t.ex. akut ischemi i extremiteter, rabdomyolys, omfattande trauma).

Hos riskpatienter rekommenderas noggrann övervakning av kalium i serum (se avsnitt 4.5).

Litium:

I likhet med andra angiotensin-II-receptorantagonister rekommenderas inte kombinationen av litium och olmesartanmedoxomil (se avsnitt 4.5).

Aorta- eller mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär aldosteronism:

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med olmesartanmedoxomil rekommenderas därför inte.

Sprue-liknande enteropati:

I mycket sällsynta fall har svår, kronisk diarré med betydande viktnedgång rapporterats hos olmesartanbehandlade patienter några månader till år efter läkemedelsinsättning. Orsaken kan möjligen vara en lokaliserad fördröjd 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 sprue-liknande enteropati bekräftas genom biopsi, ska behandlingen med olmesartanmedoxomil inte återupptas.

Etniska skillnader:

Olmesartanmedoxomil har liksom andra angiotensin-II-antagonister något mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos svarta än hos icke-svarta patienter, troligen på grund av högre prevalens av låga reninnivåer hos svarta hypertoni-patienter.

Graviditet:

Behandling med angiotensin II-antagonister får inte inledas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande läkemedel, där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Övrigt:

I likhet med alla andra blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller stroke.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

Det har visats 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 via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Olmesartan medoxomil Krka 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

Pediatrik population:

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Effekter av andra läkemedel på olmesartanmedoxomil:

Kaliumtillägg och kaliumsparande diuretika:

Baserat på erfarenheter av användning av andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan öka kaliumnivåerna i serum (t.ex. heparin) leda till att kaliumvärdet i serum ökar (se avsnitt 4.4). Sådan samtidig användning rekommenderas därför inte.

Andra antihypertensiva läkemedel:

Den blodtryckssänkade effekten av olmesartanmedoxomil kan öka vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID):

NSAID-preparat (inklusive acetylsalicylsyra vid doser > 3 g/dag och COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister kan verka synergistiskt genom att minska den glomerulära filtrationshastigheten. Risken vid samtidig användning av NSAID-preparat och angiotensin II-antagonister är förekomst av akut njursvikt. Övervakning av njurfunktionen i början av behandlingen rekommenderas samt regelbunden hydrering av patienten. Utöver detta kan samtidig behandling minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister, vilket kan leda till minskad effekt.

Gallsyresekvestranten kolesevelam:

Samtidig administrering av gallsyresekvestranten kolesevelamhydroklorid minskar systemisk exponering och maximal plasmakoncentration av olmesartan och minskar halveringstiden. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före kolesevelamhydroklorid minskade läkemedelsinteraktionens effekt. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före dosen med kolesevelamhydroklorid bör övervägas (se avsnitt 5.2).

Andra föreningar:

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad 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).

Effekter av olmesartanmedoxomil på andra läkemedel:

Litium:

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister. Därför rekommenderas inte kombinerad användning av olmesartanmedoxomil och litium (se avsnitt 4.4). Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

Andra föreningar:

Föreningar som har undersökts i specifika kliniska studier på friska frivilliga personer inkluderar warfarin, digoxin, ett antacidum (magnesiumaluminiumhydroxid), hydroklortiazid och pravastatin. Inga kliniskt relevanta interaktioner observerades och särskilt olmesartanmedoxomil hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken eller farmakodynamiken hos warfarin eller farmakokinetiken hos digoxin.

Olmesartan uppvisade ingen kliniskt relevant hämning av de humana cytokrom P450-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro* och hade inga eller minimala inducerande effekter på cytokrom P450-aktiviteten hos råttor. Därför har inga interaktionsstudier *in vivo* genomförts med kända cytokrom P450-enzymhämmare och -inducerare, och inga kliniskt relevanta interaktioner förväntas mellan olmesartan och läkemedel som metaboliseras av ovan nämnda cytokrom P450-enzymmer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av angiotensin II-antagonister rekommenderas inte under den första trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-antagonister är kontraindicerad under den andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det saknas entydig epidemiologisk dokumentation för att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester medför risk för teratogenicitet, men det kan inte uteslutas att det finns en viss risk. Även om det inte finns några kontrollerade epidemiologiska data om risken med angiotensin II-antagonister, kan liknande risker föreligga för denna läkemedelsklass. Om inte fortsatt behandling med angiotensinreceptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande läkemedel, där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

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

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Olmesartan utsöndras i mjölk hos digivande råttor, men det är inte känt om olmesartan utsöndras i bröstmjölken hos människa. Eftersom ingen information finns tillgänglig om användning av Olmesartan medoxomil Krka under amning, rekommenderas inte Olmesartan medoxomil Krka. Istället 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 medoxomil Krka har mindre 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 säkerhetsprofilen:

De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med olmesartanmedoxomil är huvudvärk (7,7 %), influensaliknande symtom (4,0 %) och yrsel (3,7 %).

I placebokontrollerade monoterapi studier var den enda biverkningen som otvetydigt var behandlingsrelaterad yrsel (2,5 % incidens för olmesartanmedoxomil och 0,9 % för placebo).

Incidensen var också något högre för olmesartanmedoxomil jämfört med placebo vad gäller hypertriglyceridemi (2,0 % jämfört med 1,1 %) samt förhöjt kreatininfosfokinas (1,3 % jämfört med 0,7 %).

Sammanfattande tabell över biverkningar:

Biverkningar av olmesartanmedoxomil i kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter godkännande och spontan rapportering sammanfattas i tabellen nedan.

De är listade efter organsystemklass och följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/100$); 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 organsystemklass | Biverkningar | 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 | Yrsel | Vanliga |
| | Huvudvärk | Vanliga |
| Öron och balansorgan | Vertigo | Mindre vanliga |
| Hjärtat | Angina pectoris | Mindre vanliga |
| Blodkärl | Hypotoni | 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 |
| | Sprue-liknande 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 |

| MedDRA organsystemklass | Biverkningar | Frekvens |
|---|------------------------------|----------------|
| | Klåda | Mindre vanliga |
| | Angioödem | Sällsynta |
| 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 |
| | Njurinsufficiens | Sällsynta |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Smärta | Vanliga |
| | Bröstmärta | Vanliga |
| | Perifera ödem | Vanliga |
| | Influensaliknande symtom | Vanliga |
| | Trötthet | Vanliga |
| | Ansiktsödem | Mindre vanliga |
| | Asteni | Mindre vanliga |
| | Sjukdomskänsla | Mindre vanliga |
| Undersökningar | Letargi | Sällsynta |
| | Ökade leverenzymmer | Vanliga |
| | Ökat blodurea | Vanliga |
| | Ökat blodkreatininfosfokinas | Vanliga |
| | Ökat blodkreatinin | Sällsynta |

*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.

Enskilda fall av rabdomyolys har rapporterats, som tidsmässigt sammanfallit med intag av angiotensin II-receptorblockerare.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Hos äldre personer är frekvensen av hypotoni något ökad – från sällsynt, till mindre vanlig.

Pediatrik population:

Säkerheten av olmesartanmedoxomil kontrollerades hos 361 barn och ungdomar i åldern 1-17 år under två kliniska prövningar. Medan arten och svårighetsgraden av biverkningarna liknar de hos vuxna, är frekvensen i följande fall högre hos barnen:

- Epistaxis är en vanlig biverkning hos barn (d.v.s. $\geq 1/100$ till $< 1/10$) som inte har rapporterats för vuxna.
- Under de tre veckorna som en dubbelblind studie utfördes fördubblades nästan förekomsten av behandlingsrelaterad yrsel och huvudvärk hos barn i åldern 6-17 år i gruppen som fick högsta dosen av olmesartanmedoxomil.

Den övergripande säkerhetsprofilen för olmesartanmedoxomil hos pediatrika patienter skiljer sig inte avsevärt från säkerhetsprofilen hos vuxna.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Det finns bara begränsade uppgifter om överdosering hos människa. Den mest sannolika effekten av överdosering är hypotoni. I händelse av överdosering ska patienten övervakas noggrant och symtomatisk och understödjande behandling ges.

Ingen information är tillgänglig om huruvida olmesartan är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC-kod: C09CA08.

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Olmesartanmedoxomil är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin II-receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin II som är medierade via AT₁-receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin II receptorerna (AT₁) ger öknings av plasma-renin- och angiotensin I- och II-nivåerna och en viss sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationen.

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en viktig roll i patofysiologin för hypertoni via typ 1-receptorn (AT₁).

Klinisk effekt och säkerhet

Vid hypertoni ger olmesartanmedoxomil en dosberoende, långvarig reduktion av det arteriella blodtrycket. Det har inte funnits några tecken på hypotoni efter första dosen, takyfyxi under långtidsbehandling eller rebound-hypertoni efter utsättning av behandlingen.

En daglig dos olmesartanmedoxomil ger en effektiv och jämn blodtryckssänkning under ett dygn. Dosering en gång dagligen gav ungefär samma blodtryckssänkning som dosering två gånger dagligen vid samma totala dygnsdos.

Vid kontinuerlig behandling hade den maximala sänkningen av blodtrycket uppnåtts åtta veckor efter behandlingsstart. En stor andel av den blodtryckssänkande effekten observeras dock redan efter två veckors behandling. Vid användning tillsammans med hydroklortiazid är blodtryckssänkningen additiv och samtidig administrering tolereras väl.

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

I studien Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) deltog 4 447 patienter med typ 2-diabetes, normoalbuminuri och minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor. Där undersöktes huruvida behandling med olmesartan skulle kunna fördröja debut av mikroalbuminuri. Under medianuppföljningstiden på 3,2 år fick patienterna antingen olmesartan eller placebo som tillägg till andra antihypertensiva läkemedel, förutom ACE-hämmare eller ARB.

Vad gäller det primära effektmåttet visade studien en signifikant riskreduktion av tiden till debut av mikroalbuminuri, till fördel för olmesartan. Efter justering för 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.

När det gäller de sekundära effektmåten förekom kardiovaskulära händelser hos 96 patienter (4,3 %) som fick olmesartan och hos 94 patienter (4,2 %) som fick placebo. Incidensen av kardiovaskulär

mortalitet var högre med olmesartan jämfört med placebobehandling (15 patienter (0,7 %) jämfört med 3 patienter (0,1 %)), trots likartad frekvens av icke-fatal stroke (14 patienter (0,6 %) jämfört med 8 patienter (0,4 %)), icke-fatal hjärtinfarkt (17 patienter (0,8 %) jämfört med 26 patienter (1,2 %)) och icke-kardiovaskulär mortalitet (11 patienter (0,5 %) jämfört med 12 patienter (0,5 %)). Den totala mortaliteten med olmesartan ökade numeriskt (26 patienter (1,2 %) jämfört med 15 patienter (0,7 %)), vilket huvudsakligen berodde på ett högre antal fatala kardiovaskulära händelser.

I prövningen Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) undersöktes effekterna av olmesartan på det renala och kardiovaskulära utfallet hos 577 randomiserade japanska och kinesiska typ 2-diabetespatienter med uppenbar nefropati. Under en medianuppföljning på 3,1 år fick patienterna antingen olmesartan eller placebo som tillägg till andra antihypertensiva läkemedel, inklusive ACE-hämmare.

Det primära sammansatta effektmåttet (tid till första dubbling av serumkreatinin, njursjukdom i slutstadiet, dödsfall oavsett orsak) förekom hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) och 129 patienter i placebogrupperna (45,4 %) (HR 0,97 (95 % KI 0,75 till 1,24); $p=0,791$). Det sammansatta sekundära kardiovaskulära effektmåttet inträffade hos 40 olmesartan-behandlade patienter (14,2 %) och hos 53 placebobehandlade patienter (18,7 %). Det sammansatta kardiovaskulära effektmåttet inkluderade kardiovaskulärt dödsfall hos 10 (3,5 %) patienter som fick olmesartan jämfört med 3 (1,1 %) som fick placebo, total mortalitet 19 (6,7 %) jämfört med 20 (7,0 %), icke-fatal stroke 8 (2,8 %) jämfört med 11 (3,9 %) och icke-fatal hjärtinfarkt 3 (1,1 %) jämfört med 7 (2,5 %).

Två stora, randomiserade kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt kombinationen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med anamnes på kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus med tecken på skada på målorgan.

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebogrupperna och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

Pediatrisk population:

De blodtryckssänkande effekterna av olmesartanmedoxomil hos den pediatrika populationen har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 302 patienter med högt blodtryck i åldern 6 till 17 år. Studiepopulationen bestod av en helsvart kohort på 112 patienter och en kohort med blandade raser på 190 patienter, inklusive 38 svarta. Etiologin för hypertoni var i huvudsak primär 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) av olmesartanmedoxomil en gång dagligen och patienter som vägde ≥ 35 kg randomiserades till 5 mg (låg dos) eller 40 mg (hög dos) av olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Olmesartanmedoxomil reducerade avsevärt både systoliskt och diastoliskt blodtryck på ett viktjusterat, dosberoende sätt. Olmesartanmedoxomil vid både låga och höga doser minskade avsevärt systoliskt blodtryck med respektive 6,6 och 11,9 mmHg från baslinjen. Denna effekt observerades även under den två veckor

långa randomiserade utsättningsfasen, där både genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck visade en statistiskt signifikant uppgång i placebogruppen jämfört med olmesartanmedoxomil-gruppen. Behandlingen var effektiv för både pediatrika patienter med primär och sekundär hypertoni. Precis som konstaterades hos vuxna populationer var blodtryckssänkningarna mindre hos svarta patienter.

I samma studie fick 59 patienter i åldern 1 till 5 år som vägde ≥ 5 kg 0,3 mg/kg olmesartanmedoxomil en gång dagligen under tre veckor i en öppen fas och randomiserades sedan att få olmesartanmedoxomil eller placebo i en dubbelblind fas. I slutet av andra utsättningsveckan var det genomsnittliga systoliska/diastoliska blodtrycket vid dalkoncentration 3/3 mmHg lägre i gruppen som randomiserats till olmesartanmedoxomil; denna skillnad i blodtryck var inte statistiskt signifikant (95 % KI: -2 till 7/-1 till 7).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Olmesartanmedoxomil är en prodrug. Den omvandlas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten olmesartan av esteraser i tarmslimhinnan och i portablodet under absorption från magtarmkanalen.

Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakt medoxomil-sidokedja har detekterats i plasma eller exkret. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för olmesartan från en tablettformulering var 25,6 %.

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av olmesartan uppnås inom två timmar efter peroral dosering med olmesartanmedoxomil. Plasmakoncentrationerna av olmesartan ökar ungefär linjärt med ökande perorala engångsdoser upp till cirka 80 mg.

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

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

Olmesartan binder med hög affinitet till plasmaprotein (99,7 %), men det är liten sannolikhet för kliniskt signifikanta interaktioner i form av bortträngning från proteinbindningsställen mellan olmesartan och andra aktiva substanser med hög bindning vid samtidig administrering (vilket bekräftas av bristen på en kliniskt signifikant interaktion mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av olmesartan till blodkroppar är försumbar. Den genomsnittliga distributionsvolymen efter intravenös dosering är låg (16–29 l).

Metabolism och eliminering

Total plasmaclearance var i typfallet 1,3 l/h (CV, 19 %), vilket var relativt långsamt jämfört med blodflödet i levern (cirka 90 l/h). Efter en peroral engångsdos av ^{14}C -märkt olmesartanmedoxomil utsöndrades 10–16 % av den administrerade radioaktiviteten i urin (den stora majoriteten inom ett dygn efter dosadministrering) och återstoden av återfunnen radioaktivitet utsöndrades i faeces. Med utgångspunkt från den systemiska tillgängligheten på 25,6 % kan det beräknas att absorberat olmesartan utsöndras både via njurarna (cirka 40 %) och via levern och gallvägarna (cirka 60 %). All återfunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan väsentlig metabolit detekterades. Den enterohepatiska recirkulationen av olmesartan är minimal. Eftersom olmesartan i stor utsträckning utsöndras via gallvägarna är läkemedlet kontraindicerat hos patienter med gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Den terminala halveringstiden för olmesartan varierade mellan 10 och 15 timmar efter flera perorala doser. Steady-state nåddes efter några få första doser och det var inga tecken på ytterligare ackumulering efter 14 dagar med upprepade doser. Njurclearance var cirka 0,5–0,7 l/h och var dosoberoende.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Äldre personer (65 år eller äldre):

Hos hypertonipatienter ökade AUC vid steady-state med cirka 35 % hos äldre personer (65–75 år) och med 44 % hos mycket äldre personer (≥ 75 år) jämfört med den yngre åldersgruppen. Detta kan åtminstone delvis ha att göra med en genomsnittligt minskad njurfunktion i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade AUC vid steady-state med 62 %, 82 % respektive 179 % hos patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner (se avsnitt 4.2, 4.4).

Nedsatt leverfunktion:

Efter en enstaka peroral administrering var AUC-värdena för olmesartan 6 % respektive 65 % högre hos patienter med lindrigt respektive måttligt nedsatt leverfunktion än hos motsvarande matchade friska kontrollpersoner. Två timmar efter administrering till friska försökspersoner, patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var den obundna fraktionen av olmesartan 0,26 %, 0,34 % respektive 0,41 %. Efter upprepade doser till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var AUC-medelvärdet för olmesartan åter ungefär 65 % högre än hos motsvarande friska försökspersoner. De genomsnittliga C_{\max} -värdena för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4).

Pediatrisk population:

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

Ingen farmakokinetisk information finns tillgänglig för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion.

Läkemedelsinteraktioner

Gallsyresekvestranten kolesevelam:

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3750 mg kolesevelamhydroklorid hos friska försökspersoner resulterade i 28 % minskning av C_{\max} och 39 % minskning av AUC för olmesartan. Mindre effekt, 4 % och 15 % minskning av C_{\max} respektive AUC, observerades när olmesartanmedoxomil administrerades fyra timmar före kolesevelamhydroklorid. Halveringstiden för eliminering av olmesartan minskade med 50–52 % oberoende av om administreringen skedde samtidigt eller fyra timmar före kolesevelamhydroklorid (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I kroniska toxicitetsstudier på råttor och hundar visade olmesartanmedoxomil ungefär samma effekter som andra AT_1 -receptorantagonister och ACE-hämmare: ökning av blodurea (BUN) och kreatinin (på grund av funktionella förändringar i njurarna som orsakas av blockerade AT_1 -receptorer); minskad hjärtvikt; en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit); histologiska indikationer på njurskada (regenerativa lesioner på njurepitelet, förtjockning av basalmembranet, dilatation av tubuli). Dessa oönskade effekter orsakades av den farmakologiska verkan av olmesartanmedoxomil och har också förekommit i provningar med andra AT_1 -receptorantagonister och ACE-hämmare. De kan minskas genom samtidig peroral administrering av natriumklorid.

Hos båda arter sågs en ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi av den juxtaglomerulära apparaten. Dessa förändringar, som är en typisk effekt av klassen ACE-hämmare och andra AT_1 -receptorantagonister, förefaller sakna klinisk betydelse.

I likhet med andra AT_1 -receptorantagonister konstaterades att olmesartanmedoxomil ökar incidensen av kromosombrott i cellkulturer *in vitro*. Inga relevanta effekter observerades i ett flertal *in vivo*-studier där olmesartanmedoxomil användes vid mycket höga perorala doser om upp till 2 000 mg/kg.

Sammantagna data från en omfattande gentoxicitetsstudie tyder på att det är mycket osannolikt att olmesartan har genotoxiska effekter under de förhållanden som råder vid klinisk användning.

Olmesartanmedoxomil var inte karcinogent, varken hos råttor i en tvåårig studie eller hos möss när läkemedlet testades i två stycken sex månader långa karcinogenicitetsstudier där transgena modeller användes.

I reproduktionsstudier på råttor påverkade inte olmesartanmedoxomil fertiliteten och det fanns inga tecken på någon teratogen effekt. I likhet med andra angiotensin II-antagonister förkortades överlevnaden hos avkomman efter exponering för olmesartanmedoxomil och vidgat njurbäcken sågs efter exponering under sen dräktighet och digivning. I likhet med andra antihypertensiva läkemedel visade sig olmesartanmedoxomil vara mer toxiskt för dräktiga kaniner än för dräktiga råttor. Det fanns dock inga tecken på fetotoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid
Talk
Makrogol 3000
Poly(vinylalkohol)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC-folie, Alu-folie - opak): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Tablettburk (HDPE – opak), plastskruvförslutning (PP) med torkmedel: 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 33452
20 mg: 33453
40 mg: 33454

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.09.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 07.02.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.09.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.