

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

#### **10 mg tabletti:**

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

#### **20 mg tabletti:**

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

#### **40 mg tabletti:**

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaal in hypertension hoito.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

## *Aikuiset*

Suosittelun aloitusannos olmesartaanimedoksomiilia on 10 mg kerran päivässä. Potilaille, joiden verenpainetta ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin vuorokausiannos voidaan nostaa 20 mg:aan, joka on optimaalinen annos. Jos edellytetään huomattavaa verenpaineen laskua, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan päivässä tai lisätä hoitoon hydroklooritiatsidi.

Olmესartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja se on suurimmillaan noin 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Tämä tulee ottaa huomioon, kun harkitaan potilaan annostuksen muuttamista.

## *Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)*

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

## *Munuaisten vajaatoiminta*

Enimmäisannostus potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 20–60 ml/min) on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, koska tässä potilasryhmässä kokemukset suuremmista annoksista ovat vähäiset. Olmesartaanimedoksomiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 20 ml/min), koska tästä potilasryhmästä ei ole kokemuksia (ks. kohdat 4.4, 5.2).

## *Maksan vajaatoiminta*

Suositusannoksia ei ole tarpeen muuttaa, vaikka potilaalla olisi lievä maksan vajaatoiminta. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan alkuannosta 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Enimmäisannosta 20 mg kerran päivässä ei pidä ylittää. Verenpaineen ja munuaistoiminnan huolellinen seuranta on suositeltavaa, kun hoidetaan maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita, jotka jo saavat diureetteja ja/tai muita verenpainelääkkeitä. Kokemusta ei ole olmesartaanimedoksomiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä käyttöä tämän takia suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Olmesartaanimedoksomiilia ei pidä käyttää potilaille, joilla on sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

## *Pediatriset potilaat*

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

Suosittelun aloitusannos olmesartaanimedoksomiilia vähintään 6-vuotiaille mutta alle 18-vuotiaille lapsille on 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Lapsille, joiden verenpaine ei tällä annostuksella laske riittävästi, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä. Jos verenpainetta pitää laskea vielä lisää, olmesartaanimedoksomiilin annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan päivässä lapsille, jotka painavat  $\geq 35$  kg. Alle 35 kg painavien lasten annos ei saa ylittää 20 mg:aa.

### Muut pediatriset potilaat

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

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

#### Antotapa

Hoitomyöntyvyyden kannalta on suositeltavaa, että Olmesartan Medoxomil Accord -tabletit otetaan joka päivä samaan aikaan, aterian yhteydessä tai ilman ateriaa, esimerkiksi aamiaisaikaan. Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillisen vettä) kanssa. Tablettia ei saa pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Sappiteiden tukos (ks. kohta 5.2).

Olmesartan Medoxomil Accord -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulustensuodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Intravaskulaarisen volyymin vaje:**

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama volyymin ja/tai natriumin vaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiilin antamista.

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

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

#### **Renovaskulaarinen hypertensio:**

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

#### **Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten siirto:**

Kun olmesartaanimedoksomiilia annetaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on suositeltavaa, että kalium- ja kreatiinipitoisuuksia seurataan säännöllisin väliajoin. Olmesartaanimedoksomiilin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (ks. kohdat 4.2, 5.2). Olmesartaanimedoksomiilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto tai joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (eli kreatiniinin puhdistuma on  $< 12 \text{ ml/min}$ ), ei ole kokemusta.

#### **Maksan vajaatoiminta:**

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi olmesartaanimedoksomiilin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (katso annossuositukset potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta kohdasta 4.2).

### **Hyperkalemia:**

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa.

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

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

Hyperkalemian keskeisiä riskitekijöitä katsotaan olevan:

- diabetes, munuaisten toimintahäiriö, ikä (yli 70 vuotta)
  - yhden tai useamman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkevalmisteiden yhdistelmä ja/tai kaliumlisät. Jotkin lääkevalmisteet tai tiettyyn terapiaryhmään kuuluvat lääkevalmisteet saattavat edistää hyperkalemian kehittymistä: kaliumia sisältävät suolankorvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet (NSAIDit, selektiiviset COX-2-estäjät mukaan lukien), hepariini, immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi)
  - muut samanaikaiset tällaiseen tilaan vaikuttavat tekijät, etenkin elimistön kuivumistila, äkillinen sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi, munuaisten vajaatoiminnan paheneminen, munuaissairauden äkillinen paheneminen (esim. infektioaudit), solulyysi (esim. äkillinen raaja-iskemia, rhabdomyolyysi, laajentunut trauma)
- Riskipotilaiden seerumin kaliumtason huolellista seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.5).

### **Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:**

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

### **Litium:**

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

### **Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia:**

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

**Primaarinen aldosteronismi:**

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

**Etniset erot:**

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin 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 ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

**Muuta:**

Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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

**Muiden lääkevalmisteiden vaikutus 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-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumvalmisteiden, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö saattaa nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.4). Samanaikaista käyttöä ei tämän takia suositella.

#### Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö:

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

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

#### Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin systeemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ( $t_{1/2}$ ). Olmesartaanimedoksomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksomiilin antoa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

#### Muut valmisteet:

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

### **Olmesartaanimedoksomiilin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin:**

#### Litium

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

#### Muut valmisteet

Terveille vapaaehtoisille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu mm. varfariinia, digoksiinia, antasidia (magnesiumalumiinihydroksidi), hydroklooritiatsidia ja pravastatiinia. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu, eikä nimenomaan olmesartaanimedoksomiililla ollut merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Olmesartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää estovaikutusta in vitro ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4, eikä sillä ollut indusoivaa vaikutusta, tai vaikutus oli hyvin vähäinen, rotan sytokromi P450 -aktiivisuuteen. Siksi in vivo -interaktiotutkimuksia ei tehty tunnetuilla sytokromi P450 -entsyymien estäjillä tai indusojilla, eikä kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ole odotettavissa olmesartaanin ja yllämainittujen sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Vaikka angiotensiini II -reseptorin salpaajien riskistä ei ole kontrolloitua epidemiologista tietoa, tähän lääkeryhmään kuuluvilla lääkkeillä voi olla samankaltaisia riskejä. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajan käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

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

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

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

### Imetys

Olmesartaani erittyi imettävien rottien maitoon, mutta ei tiedetä, erittykö olmesartaani ihmisen maitoon. Koska olmesartaanimedoksimiilin käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, Olmesartan Medoxomil Accord -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Muu hoito turvallisemmaksi tiedetyllä valmisteella on suositeltavaa, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olmesartan Medoxomil Accord -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa esiintyä toisinaan heitehuimausta tai väsymystä, jotka saattavat heikentää reaktiokykyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Olmesartan Medoxomil Accord -hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky (7,7 %), influenssan kaltaiset oireet (4,0 %) ja heitehuimaus (3,7 %).

Lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksissa ainoa hoitoon yksiselitteisesti liittynyt haittavaikutus oli heitehuimaus (ilmaantuvuus 2,5 % olmesartaanimedoksomiiin käytön yhteydessä ja 0,9 % lumelääkkeen yhteydessä).

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

### **Haittavaikutus taulukko:**

Kliinisiin tutkimuksiin, markkinoille tulon jälkeen tehtyihin turvallisuustutkimuksiin ja spontaaniraportointiin perustuvista olmesartaanitablettien haittavaikutuksista esitetään yhteenveto seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavaa termistöä käyttäen: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ).

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen reaktio	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypertriglyseridemia	Yleinen
	Hyperurikemia	Yleinen
	Hyperkalemia	Harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Melko harvinainen
Sydän	Angina pectoris	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypotensio	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
	Yskä	Yleinen
	Nuha	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Maha-suolitulehdus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Oksentelu	Melko harvinainen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Eksanteema	Melko harvinainen



	Allerginen ihotulehdus	Melko harvinainen
	Urtikaria	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen
	Angioedeema	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Niveltulehdus	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen
	Luustokipu	Yleinen
	Lihaskipu	Melko harvinainen
	Lihasspasmit	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	Verivirtsaisuus	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Akuutti munuaisten toiminnan pettäminen	Harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen
Maksa ja sappi	Autoimmunihepatiitti*	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu	Yleinen
	Rintakipu	Yleinen
	Raajojen turvotus	Yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet	Yleinen
	Väsytys	Yleinen
	Kasvojen turvotus	Melko harvinainen
	Astenia	Melko harvinainen
	Sairauden tunne	Melko harvinainen
	Letargia	Harvinainen
Tutkimukset	Kohonneet maksaentsyymipitoisuudet	Yleinen
	Kohonnut veren ureapitoisuus	Yleinen
	Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus	Yleinen
	Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	Harvinainen

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

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

Lisätietoja erityisryhmistä

## **Pediatriset potilaat**

Olmesartaanin turvallisuutta seurattiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 361 lapsella ja nuorella, jotka olivat 1–17-vuotiaita. Vaikka haittavaikutusten luonne ja vakavuus olivat samankaltaisia aikuisilla esiintyneiden haittavaikutusten kanssa, seuraavien esiintymistiheys oli suurempi lapsilla:

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

Olmesartaanin kokonaisturvallisuusprofiili ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

### *Ikäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)*

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

## **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

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

## **4.9 Yliannostus**

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

Olmesartaanin poistosta dialyysin avulla ei ole tietoja.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A08.

#### Vaikutusmekanismi / farmakodynaamiset vaikutukset

Olmesartaanimedoksomiili on tehokas, nieltynä vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT<sub>1</sub>) salpaaja. Se todennäköisesti estää kaikki AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät angiotensiini II:n vaikutukset riippumatta angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesisireitistä.

Angiotensiini II (AT<sub>1</sub>)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa tyypin 1 (AT<sub>1</sub>)-reseptorin kautta.

### Klininen 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.

Olmესartaanin vaikutuksia kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

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

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkitsevästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaineeroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienenemä ei ollut enää tilastollisesti merkitsevää. Mikroalbuminuria kehittyi olmesartaaniryhmässä 8,2 %:lle potilaista (178 potilasta 2 160 potilaasta) ja lumeryhmässä 9,8 %:lle potilaista (210 potilasta 2 139 potilaasta).

Toissijaisten päätetapahtumien osalta kardiovaskulaaritapahtumia ilmeni olmesartaaniryhmässä 96 potilaalla (4,3 %) ja lumeryhmässä 94 potilaalla (4,2 %). Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (15 potilasta (0,7 %) vs. 3 potilasta (0,1 %)), vaikka ei-fataalien aivohalvausten (14 potilasta (0,6 %) vs. 8 potilasta (0,4 %)) ja ei-fataalien sydäninfarktien ilmaantuvuus (17 potilasta (0,8 %) vs. 26 potilasta (1,2 %)) sekä muista kuin kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus (11 potilasta (0,5 %) vs. 12 potilasta (0,5 %)) olivat samaa luokkaa. Kokonaiskuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä numeerisesti suurempi (26 potilasta (1,2 %) vs. 15 potilasta (0,7 %)), mihin vaikutti pääasiassa fataalien kardiovaskulaaritapahtumien suurempi määrä.

Olmесartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) -tutkimuksessa selvitettiin olmesartaanin vaikutusta munuais- ja kardiovaskulaarisairauksien hoitotuloksiin. Tutkimukseen osallistui 577 satunnaistettua japanilaista ja kiinalaista tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli selvä nefropatia.

Seuranta-aika oli 3,1 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä muita verenpainelääkkeitä, myös ACE:n estäjiä.

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

### **Pediatriiset potilaat**

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

Samassa tutkimuksessa 59 potilasta, jotka olivat iältään 1–5-vuotiaita ja painoivat  $\geq 5$  kg, saivat olmesartaania 0,3 mg/kg kerran vuorokaudessa kolmen viikon ajan avoimessa vaiheessa. Heidät satunnaistettiin sitten saamaan joko olmesartaania tai lumelääkettä kaksoissokkovaikheessa. Kahden viikon lopettamisjakson lopussa keskimääräinen pienin systolinen/diastolinen verenpaine oli 3/3 mmHg pienempi ryhmässä, joka oli satunnaistettu saamaan olmesartaania; tämä verenpaineen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (95 % CI: -2–7 / -1–7).

### Muuta:

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

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

Plasmasta tai kuonaeritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksimiilia tai muuttumattomia medoksimiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

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

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

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden välillä on pieni (koska olmesartaanimedoksimiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä interaktioita). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus suoneen annon jälkeen on pieni (16–29 l).

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen  $^{14}\text{C}$ -merkityn olmesartaanimedoksimiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan

(suurin osa 24 tunnin kuluessa lääkkeen otosta) ja loput ulosteeseen. 25,6 %:n hyötyosuuden perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuaiserytyksen (noin 40 %) että maksan/sapen eritteiden (noin 60 %) kautta. Kaikki jäljelle jäänyt radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei löytynyt. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### Pediatriset potilaat:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatrisista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

#### Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

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

#### Munuaisten vajaatoiminta:

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

#### Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmestaanin AUC-arvot olivat terveisiin verrattuna 6 % ja 65 % korkeammat potilaissa, joilla oli lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta. Olmestaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli terveissä vapaaehtoisissa 0,26 %, lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa 0,34 % ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa 0,41 %. Toistuvan annon jälkeen olmestaanin keskimääräinen AUC-arvo kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa oli jälleen noin 65 % suurempi kuin terveissä vapaaehtoisissa. Olmestaanin keskimääräiset  $C_{\text{max}}$ -arvot olivat samansuuruisia maksan vajaatoimintapotilaissa ja terveissä koehenkilöissä. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.4).

### **Lääkkeiden yhteisvaikutukset**

*Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:*

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 3 750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenevät vähemmän ( $C_{max}$  pieneni 4 % ja AUC 15 %), kun olmesartaanimedoksomiilia annettiin 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia. Olmesartaanin eliminaation puoliintumisaika lyheni 50–52 % huolimatta siitä, annettiinko olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla suoritetuissa kroonista toksisuutta koskevista tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiilin todettiin aiheuttavan samanlaisia vaikutuksia kuin muut  $AT_1$ -reseptorin salpaajat ja ACE:n estäjät: kohonnut veren ureapitoisuus (BUN) ja kreatiniinipitoisuus (mikä johtuu  $AT_1$ -reseptorien eston aiheuttamista toiminnallisista muutoksista munuaisissa), sydämen painon lasku, punasoluarvojen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) lasku, merkit munuaisten kudonvaurioista (munuaisten epiteelin uusiutuvat haavaumat, tyvikalvon paksuuntuminen, tiehyiden laajentuminen). Näitä olmesartaanimedoksomiilin farmakologisen toiminnan aiheuttamia haittavaikutuksia on ilmennyt myös muilla  $AT_1$ -reseptoriensalpaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä kokeissa, ja niitä voidaan estää antamalla samanaikaisesti oraalisesti natriumkloridia.

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

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

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

Rottien lisääntymistutkimuksissa olmesartaanimedoksomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisiä vaikutuksia todettu. Kuten muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä jälkeläisten kuolleisuus kasvoi olmesartaanimedoksomiilille altistumisen jälkeen, ja munuaisaltaan laajentumista havaittiin emien altistuttua tiineyden loppuvaiheessa ja imetyksen aikana. Muiden verenpainelääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksomiili osoittautui toksisemmaksi tiineille kaneille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksista vaikutusta ei kuitenkaan ilmennyt.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Hydroksipropyyliseelluloosa

Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa LH-21

#### Tabletin päällyste

Talkki  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10mg : 33108  
20 mg : 33109  
40 mg : 33110

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.04.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.01.2021



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.09.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg filmdragerade tabletter  
Olmesartan Medoxomil Accord 20 mg filmdragerade tabletter  
Olmesartan Medoxomil Accord 40 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg olmesartanmedoxomil.  
En filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil.  
En filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En 10 mg tablett innehåller 61,98 mg laktosmonohydrat.  
En 20 mg tablett innehåller 123,96 mg laktosmonohydrat.  
En 40 mg tablett innehåller 247,92 mg laktosmonohydrat.

För fullständig lista över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

#### **10 mg tablett:**

Vit eller naturvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt "IO2" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan.  
Den filmdragerade tablettens diameter är 6,5 mm ± 0,1 mm och tjockleken 3,1 mm ± 0,3 mm.

#### **20 mg tablett:**

Vit eller naturvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt "IO3" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan.  
Den filmdragerade tablettens diameter är 8,5 mm ± 0,1 mm och tjockleken 3,9 mm ± 0,3 mm.

#### **40 mg tablett:**

Vit eller naturvit, oval, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt "IO4" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan. Tablettens längd är 15,1 mm ± 0,1 mm och tjockleken 5,1 mm ± 0,3 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.  
För behandling av essentiell hypertoni hos barn och ungdomar som är minst 6 år men under 18 år.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

## *Vuxna*

Rekommenderad startdos olmesartanmedoxomil är 10 mg en gång per dag. För patienter, vars blodtryck inte sjunker tillräckligt med denna dos, kan dygnsdosen olmesartanmedoxomil höjas till 20 mg, som är optimal dos. Om man förutsätter signifikant sänkning av blodtrycket, kan dosen av olmesartanmedoxomil höjas till högst 40 mg per dag eller alternativt kan hydroklortiazid tillsättas till behandlingen.

Sänkande effekt av blodtrycket med olmesartanmedoxomil uppnås två veckor efter påbörjad behandling, och den är som högst cirka 8 veckor efter påbörjad behandling. Detta ska tas i beaktande, när man överväger ändring av patientens dosering.

## *Äldre patienter (65 år och äldre)*

För äldre patienter behövs normalt ingen särskild justering av dos (se dosrekommendationer nedan för patienter med njurinsufficiens). Om en gradvis höjning av dosen till maximala dosen 40 mg per dygn är befogad, ska blodtrycket observeras noga.

## *Nedsatt njurfunktion*

Maximal dos för patienter med mild eller måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 20–60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång per dag, eftersom erfarenheterna av större doser i den här patientgruppen är ringa. Olmesartanmedoxomil rekommenderas inte för patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance under 20 ml/min), eftersom det inte finns erfarenheter från den här patientgruppen (se avsnitt 4.4, 5.2).

## *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inget behov av att ändra rekommendationsdoserna, även om patienten har mild nedsatt leverfunktion. För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång per dag. En maximal dos på 20 mg en gång per dag ska inte överskridas. Noggrann monitorering av blodtrycket och njurfunktionen rekommenderas när man behandlar patienter med nedsatt leverfunktion som redan får diuretika och/eller andra antihypertensiva läkemedel. Det finns ingen erfarenhet om användning av olmesartanmedoxomil på patienter, som har svår nedsatt leverfunktion, och därför rekommenderas inte användning för den här patientgruppen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Olmesartanmedoxomil ska inte användas på patienter med gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

## *Pediatrisk population*

### Barn och ungdomar som är minst 6 år men högst 18 år

Rekommenderad startdos av olmesartanmedoxomil för barn som är minst 6 år men under 18 år är 10 mg olmesartanmedoxomil en gång per dag. För barn, vars blodtryck inte sjunker tillräckligt med denna dos, kan dosen av olmesartanmedoxomil höjas till 20 mg en gång per dag. Om blodtrycket måste sänkas ännu mer, kan dosen olmesartanmedoxomil höjas till högst 40 mg per dag för barn som väger  $\geq 35$  kg. För barn som väger under 35 kg får dosen inte överskrida 20 mg.

### Andra pediatrika patienter

Säkerheten och effekten av olmesartanmedoxomil vid behandling av barn mellan 1–5 år har ännu inte bekräftats. På basis av tillgängliga data, som beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, kan man inte ge doseringsrekommendationer.

Olmesartan Medoxomil Accord-tabletter får inte användas på barn under 1 år på grund av faktorer som rör dess säkerhet och data som saknas för denna patientgrupp.

#### Administreringssätt

För att underlätta följsamhet till behandlingen rekommenderas att Olmesartan Medoxomil Accord-tabletter tas varje dag vid samma tidpunkt, i samband med måltid eller utan måltid, till exempel vid frukosten. Tabletten sväljs med tillräcklig mängd vätska (till exempel ett glas vatten). Tabletten får inte tuggas.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Graviditet i andra eller tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av Olmesartan Medoxomil Accord-preparatet med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Intravaskulär volymbrist:**

Symtomatisk hypotension kan uppträda framför allt efter den första dosen hos patienter med kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, volymunderskott och/eller natriumbrist som orsakas av diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd ska korrigeras före administrering av olmesartanmedoxomil.

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

Hos patienter, vars käriltnus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (till exempel patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har annan behandling med andra läkemedel som påverkar detta system förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njursvikt. Möjligheten av liknande påverkningar kan inte uteslutas i samband med användning av angiotensin II-receptorblockerare.

#### **Renovaskulär hypertension:**

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan öka risken för svår hypotoni och njursvikt hos patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en enskilt fungerande njure.

#### **Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:**

När olmesartanmedoxomil administreras till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas det att kalium- och kreatinnivåerna övervakas med regelbundna mellanrum. Användning av olmesartanmedoxomil rekommenderas inte för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (se avsnitt 4.2, 5.2). Det saknas erfarenhet av administrering av olmesartanmedoxomil hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation eller har nedsatt njurfunktion i slutskedet (dvs. (kreatininclearance  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

#### **Nedsatt leverfunktion:**

Det finns ingen erfarenhet av användning av preparatet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil för den här

patientgruppen (se dosrekommendationer för patienter med mild eller måttlig nedsättning av leverfunktionen i avsnitt 4.2).

### **Hyperkalemi:**

Läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

I samband med hyperkalemi finns en risk för att detta tillstånd kan leda till döden. Denna risk är större hos äldre, hos patienter med njursvikt och diabetiker, patienter som samtidigt använder läkemedel som kan höja kaliumnivåerna och/eller hos patienter med samtidiga faktorer som påverkar ett sådant tillstånd.

Före samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet ska man utvärdera behandlingens risk-nyttaförhållande och överväga andra behandlingsalternativ (se också senare avsnitt om dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)).

Centrala riskfaktorer för hyperkalemi anses vara:

- diabetes, störning i njurfunktionen, ålder (över 70 år)
  - kombination av ett eller flera läkemedel och/eller kaliumtillskott som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Vissa läkemedel eller läkemedel som tillhör viss terapigrupp kan främja utveckling av hyperkalemi: saltersättningar som innehåller kalium, diuretika som innehåller kalium, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (inklusive NSAID, selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel som ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim)
  - andra samtidiga faktorer som påverkar ett sådant tillstånd, framför allt uttorkning av kroppen, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis, försämring av njurinsufficiens, plötsligt försämrad njursjukdom (till exempel infektionssjukdomar), cellulär lys (till exempel akut ischemi i extremiteter, rabdomyolys, omfattande trauma)
- Hos riskpatienter rekommenderas noggrann övervakning av kaliumnivån i serum (se avsnitt 4.5).

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

Det finns bevis på att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och försvagad av njurfunktion (inklusive akut nedsatt njurfunktion). Därför rekommenderas inte dubbel blockad av RAAS genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om dubbel blockad anses vara absolut nödvändigt, ska det endast ges under övervakning av en specialist och njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck övervakas ofta och noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### **Litium:**

Liksom med andra angiotensin II-receptorantagonister, rekommenderas inte kombinerad användning av litium och olmesartanmedoxomil (se avsnitt 4.5).

### **Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:**

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

### **Primär aldosteronism:**

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom blockad av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av olmesartanmedoxomil hos dessa patienter.

#### **Celiaki-liknande enteropati:**

För patienter som använder olmesartan har det efter behandling som varat några månader eller år i sällsynta fall rapporterats svår kronisk diarré, där orsaken möjligtvis är en lokal fördröjd överkänslighetsreaktion med tillhörande betydande viktnedgång. I tarmbiopsier har man ofta konstaterat villusatrofi. Om sådana symtom utvecklas hos patienten under behandling med olmesartan och några andra uppenbara orsaker inte finns, ska behandlingen med olmesartan omedelbart avslutas och inte påbörjas på nytt. Om diarrén inte förbättras inom en vecka efter avslutad behandling, ska konsultering av specialist (till exempel gastroenterolog) övervägas.

#### **Etniska skillnader:**

Liksom med andra angiotensin II-receptorantagonister är den blodtryckssänkande effekten av olmesartanmedoxomil sämre hos svarthyade än hos vithyade. Detta kan bero på att tillstånd med låga reninnivåer är vanligare hos svarta blodtryckspatienter.

#### **Graviditet:**

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister ska inte påbörjas under graviditet. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorantagonister planerar graviditet, ska hon få annan blodtrycksmedicinering som även är säker under graviditeten, om inte användning av angiotensin II-receptorantagonister anses vara nödvändigt. Vid konstaterad graviditet ska användningen av angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och en alternativ medicinering påbörjas vid behov (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### **Annat:**

I likhet med andra blodtryckssänkande läkemedel, kan en kraftig sänkning av blodtrycket leda till hjärtinfarkt eller stroke, om patienten har ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom.

Detta preparat 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**

#### Pediatrisk population:

Interaktioner har bara undersökts i undersökningar utförda på vuxna.

Man vet inte om interaktionerna är liknande hos barn som hos vuxna.

#### **Effekten av andra läkemedel på olmesartanmedoxomil:**

##### Andra antihypertensiva läkemedel:

Andra antihypertensiva läkemedel kan öka den sänkande effekten på blodtrycket hos olmesartanmedoxomil.

##### ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren:

I kliniska prövningar har man upptäckt att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren för dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) är förknippad med ökad förekomst av biverkningar, till exempel hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av en enda substans som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### Kaliumpreparat och kaliumsparande diuretika:

Baserat på erfarenheter av användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumpreparat, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna i serum (t.ex. heparin), kan leda till ökade kaliumhalter i serum (se avsnitt 4.4). Samtidig användning rekommenderas därför inte.

#### Användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID):

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (bl.a. acetylsalicylsyra > 3 g/dygn och även COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare kan fungera synergistiskt genom att minska glomerulär filtrationshastighet. Samtidig användning av icke-steroida antiinflammatoriska medel och angiotensin II-receptorblockerare ökar risken för akut njursvikt. Monitorering av njurfunktionen i början av behandlingen rekommenderas, liksom regelbunden hydrering av patienten.

Samtidig användning kan dessutom minska den sänkande effekten av angiotensin II-receptorblockerare på blodtrycket, vilket leder till att deras effekt delvis försvinner.

#### Kolesevelam, gallsyrabindande läkemedel:

Samtidig administrering av gallsyrabindande kolesevelamhydroklorid minskar systemisk exponering för olmesartan och maximala plasmakoncentrationer samt förkortar halveringstiden ( $t_{1/2}$ ). Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före administrering av kolesevelamhydroklorid minskar läkemedelsinteraktioner. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före administrering av kolesevelamhydroklorid ska övervägas (se avsnitt 5.2).

#### Andra preparat:

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) upptäcktes en måttlig minskning av biotillgängligheten av olmesartan. Samtidig användning av warfarin och digoxin påverkade inte farmakokinetiken för olmesartan.

### **Effekten av olmesartanmedoxomil på andra läkemedel:**

#### Litium

Reversibla öknings av litiumnivåer i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. Därför rekommenderas inte samtidig användning av olmesartanmedoxomil och litium (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms vara nödvändig rekommenderas noggrann monitorering av litiumkoncentrationerna i serum.

#### Andra preparat

I kliniska prövningar utförda på friska frivilliga har man undersökt bland annat warfarin, digoxin, antacida (magnesiumaluminiumhydroxid), hydroklortiazid och pravastatin. Kliniskt betydande interaktioner har inte upptäckts, och i synnerhet hade olmesartanmedoxomil ingen signifikant effekt på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för warfarin eller farmakokinetiken för digoxin.

Olmkartan hade ingen kliniskt betydande hämmande effekt in vitro på människans cytokrom P450 enzymer 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4, och ingen eller mycket liten inducerande effekt på råttans cytokrom P450-aktivitet. Därför genomfördes inga in vivo-interaktionsundersökningar med kända hämmare eller inducerare av P450-enzymerna, och inga kliniskt signifikanta interaktioner förväntas mellan olmesartan och läkemedel som metaboliseras via ovanstående cytokrom P450-enzymerna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

## Graviditet

Användning av angiotensin II-receptorblockerare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorblockerare under graviditetens andra och tredje trimester är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Resultat från epidemiologiska undersökningar tyder på att exponering för ACE hämmare under graviditetens första trimester ökar risken för fostermissbildning. Resultaten är dock inte entydiga, men en liten ökad risk kan inte uteslutas. Även om det inte finns några kontrollerade epidemiologiska data om risken förknippad med angiotensin II-receptorblockerare, kan läkemedel i denna läkemedelsgrupp medföra liknande risker. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling som är säker även vid användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-receptorblockerare avslutas direkt och, om lämpligt, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorblockerare under graviditetens andra och tredje trimester kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se också avsnitt 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter").

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

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorblockerare bör följas upp noggrant med avseende på hypotoni (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

Olmesartan utsöndras i mjölken hos digivande råttor, men det är inte känt om olmesartan utsöndras i människans mjölk. Eftersom det inte finns tillgängliga data om användning av olmesartanmedoxomil under amning, rekommenderas inte användning av Olmesartan Medoxomil Accord-preparatet under amning. Alternativ behandling med ett preparat som man vet är säkert rekommenderas, speciellt om det är fråga om ett nyfött barn eller prematura barn.

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

Olmesartan Medoxomil Accord-preparatet har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos patienter som använder blodtrycksläkemedel kan förekomma yrsel eller trötthet, vilket kan försämra reaktionsförmågan.

## **4.8 Biverkningar**

### **Sammandrag av säkerhetsprofil:**

Under behandling med Olmesartan Medoxomil Accord har de vanligaste rapporterade biverkningarna varit huvudvärk (7,7 %), influensaliknande symtom (4,0 %) och yrsel (3,7 %).

I placebokontrollerade monoterapiundersökningar är den enda biverkningen som entydigt hör till behandlingen varit yrsel (incidens 2,5 % vid användning av olmesartanmedoxomil och 0,9 % i samband med placebo).



Även incidensen av hypertriglyceridemi (2,0 % vs. 1,1 %) och förhöjda kreatinkinasnivåer (1,3 % vs. 0,7 %) var något större i samband med användning av olmesartanmedoxomil jämfört med placebo.

### **Biverkningstabell:**

Ett sammandrag av biverkningar av olmesartan-tabletter som baserar sig på kliniska prövningar, säkerhetsundersökningar utförda efter att utsläppande på marknaden och spontanrapporteringar finns i tabellen nedan.

Förekomsten av biverkningar har klassificerats med följande terminologi: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>MedDRA-organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
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
	Snuva	Vanliga
Magtarmkanalen	Mag- och tarminflammation	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Magont	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Kräkningar	Mindre vanliga
	Tarmsjukdom av celiakityp (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga
	Allergisk dermatit	Mindre vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga

	Utslag	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artrit	Vanliga
	Ryggsmärta	Vanliga
	Bensmärta	Vanliga
	Muskelsmärta	Mindre vanliga
	Muskelryckningar	Sällsynta
Njurar och urinvägar	Blod i urin	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Akut njursvikt	Sällsynta
	Njursvikt	Sällsynta
Lever och gallvägar	Autoimmun hepatit*	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta	Vanliga
	Bröstsmärta	Vanliga
	Svullnad av extremiteter	Vanliga
	Influensaliknande symtom	Vanliga
	Trötthet	Vanliga
	Ansiktssvullnad	Mindre vanliga
	Asteni	Mindre vanliga
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga
	Letargi	Sällsynta
Undersökningar	Förhöjda leverenzymnivåer	Vanliga
	Förhöjd ureanivå i blodet	Vanliga
	Förhöjd kreatinfosfokinas i blodet	Vanliga
	Förhöjd kreatininnivå i blodet	Sällsynta

Enskilda fall av rabdomyolys har rapporterats och de har tidsmässigt varit förknippade med användning av angiotensin II-receptorblockerare

\*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.

#### Ytterligare information om särskilda populationer

##### Pediatrik population

Säkerheten av olmesartan följdes upp i två kliniska prövningar hos 361 barn och ungdomar i åldern 1–17 år. Även om karaktären och svårighetsgraden var liknande som hos biverkningar som förekommer bland vuxna, var frekvensen av följande större hos barn:

- Näsblod är en vanlig biverkning hos barn ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och har inte rapporterats hos vuxna.
- Under de tre veckorna som en dubbelblind studie utfördes fördubblades nästan förekomsten av yrsel och huvudvärk hos barn i åldrarna 6–17 i gruppen som fick en stor dos olmesartan.

Den övergripande säkerhetsprofilen för olmesartan skiljer sig inte betydligt från den övergripande säkerhetsprofilen hos vuxna.

#### *Äldre patienter (65 år och äldre)*

Hos äldre patienter har frekvensen av hypotoni ökat något (från sällsynt till mindre vanlig).

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

Det finns mycket lite data om överdosering hos människor. Den mest sannolika effekten av överdosering är hypotoni. I händelse av överdosering ska patienten observeras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande av de vitala funktionerna.

Det finns inga data om huruvida olmesartan är dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism / farmakodynamisk effekt

Olmesartanmedoxomil är oralt intagen en effektiv och selektiv angiotensin II-receptors (typ  $AT_1$ ) blockerare. Det blockerar förmodligen alla effekter av angiotensin II som förmedlas av  $AT_1$ -receptorn, oberoende av källan eller syntesvägarna av angiotensin II. Den selektiva antagonismen av angiotensin II ( $AT_1$ )-receptorerna höjer reninnivåerna samt angiotensin I- och angiotensin II-halterna i plasma och minskar aldosteronhalterna i plasma.

Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, med en viktig roll i patofysiologin för hypertoni genom typ 1 ( $AT_1$ )-receptorn.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I samband med hypertoni orsakar olmesartanmedoxomil en långvarig och dosberoende sänkning av det arteriella blodtrycket. Det finns inga tecken på hypotoni associerad med den

första dosen, takyfylax på grund av långvarig behandling eller plötslig höjning av blodtrycket efter avslutad behandling.

En dagsdos olmesartanmedoxomil sänker blodtrycket effektivt och jämnt mellan doserna under 24 timmar. En dagsdos sänkte blodtrycket lika mycket som två dagsdoser, när den totala dagsdosen var lika stor.

Den största sänkningen av blodtrycket vid kontinuerlig behandling uppnås efter 8 veckor från att behandlingen påbörjades, men en sänkning av blodtrycket kan upptäckas redan efter 2 veckor efter att behandlingen påbörjats. När olmesartanmedoxomil används tillsammans med hydroklortiazid, effektiviseras sänkningen av blodtrycket, och samtidig användning tolereras bra.

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

I prövningen Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) undersöktes om behandling med olmesartan fördröjer uppkomsten av mikroalbuminuri. I undersökningen deltog 4 447 patienter med diabetes typ 2, normoalbuminuri och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor. Uppföljningstiden var 3,2 år (median), under vilken period patienterna antingen fick olmesartan eller placebo samt något annat blodtryckssänkande läkemedel, exklusive ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

För det primära effektmåttet visade prövningen med olmesartan en signifikant riskreduktion av tiden till debut av mikroalbuminuri jämfört med placebo. Efter justering för skillnader i blodtryck var minskningen av risken inte längre statistisk signifikant. Mikroalbuminuri utvecklades i gruppen som fick olmesartan hos 8,2 % av patienterna (178 patienter av 2 160 patienter) och i gruppen som fick placebo hos 9,8 % av patienterna (210 patienter av 2 139 patienter).

För det sekundära effektmåttet förekom kardiovaskulära händelser i gruppen som fick olmesartan hos 96 patienter (4,3 %) och i gruppen som fick placebo hos 94 patienter (4,2 %). Dödlighet på grund av kardiovaskulära orsaker var större i gruppen som fick olmesartan än i gruppen som fick placebo (15 patienter (0,7 %) vs. 3 patienter (0,1 %)), trots att förekomsten av icke-dödlig stroke (14 patienter (0,6 %) vs. 8 patienter (0,4 %)) och förekomsten av icke-dödlig hjärtinfarkt (17 patienter (0,8 %) vs. 26 patienter (1,2 %)) samt dödlighet av annan än kardiovaskulär orsak (11 patienter (0,5 %) vs. 12 patienter (0,5 %)) var i samma klass. Den totala dödligheten var numeriskt större i gruppen som fick olmesartan (26 patienter (1,2 %) vs. 15 patienter (0,7 %)), främst på grund av ett högre antal dödliga kardiovaskulära händelser.

I prövningen Olmesartan Reducing Incidence of End-Stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) undersöktes effekten av olmesartan på behandlingsresultat för njur- och kardiovaskulära sjukdomar. I prövningen deltog 577 randomiserade japanska och kinesiska patienter med diabetes typ 2 och tydlig nefropati. Uppföljningstiden var 3,1 år (median), då patienterna antingen fick olmesartan eller placebo samt andra blodtryckssänkande läkemedel, även ACE-hämmare.

Det primära sammansatta effektmåttet (tid till första fördubbling av keratinhalten i serum, till utvecklingen av njursjukdom i slutskedet, dödsfall av vilken orsak som helst) förekom hos 116 patienter (41,1 %) i gruppen som fick olmesartan och hos 129 patienter (45,4 %) i gruppen som fick placebo (riskförhållande med 0,97, 95 % konfidensintervall, 0,75–1,24,  $p = 0,791$ ). Det sammansatta sekundära kardiovaskulära effektmåttet förekom hos 40 patienter (14,2 %) i gruppen som fick olmesartan och hos 53 patienter (18,7 %) i gruppen som fick placebo. Till det sammansatta kardiovaskulära effektmåttet förknippades dödsfall av

kardiovaskulär orsak (10 patienter (3,5 %) i gruppen som fick olmesartan och 3 patienter (1,1 %) i gruppen som fick placebo, total dödlighet (19 patienter (6,7 %) vs. 20 patienter (7,0 %)), icke-dödlig stroke (8 patienter (2,8 %) vs. 11 patienter (3,9 %) och icke-dödlig hjärtinfarkt (3 patienter (1,1 %) vs. 7 patienter (2,5 %)).

### Pediatrisk population

Olmesartans blodtryckssänkande effekter utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie, i vilken 302 blodtryckspatienter (i åldern 6–17 år) deltog. Prövningspopulationen utgjordes av en kohort med 122 helt svarthyade patienter och en kohort med 190 patienter från olika etniska grupper som omfattade 38 svarthyade. Orsaken till högt blodtryck var i huvudsak essentiell hypertoni (87 % i kohorten med svarthyade och 67 % i kohorten med olika etniska grupper). Patienter som vägde 20–<35 kg randomiserades att få 2,5 mg (liten dos) eller 20 mg (stor dos) olmesartan en gång per dygn och patienter som vägde  $\geq 35$  kg randomiserades att få 5 mg (liten dos) eller 40 mg (stor dos) olmesartan en gång per dygn. Olmesartan sänkte väsentligt både det systoliska och diastoliska blodtrycket på ett viktjusterat, dosberoende sätt. Olmesartan sänkte väsentligt det systoliska blodtrycket från utgångsnivån både med liten och stor dos (liten dos sänkte det systoliska blodtrycket 6,6 mmHg och stor dos 11,9 mmHg). Denna effekt upptäcktes också under den två veckor långa randomiserade utsättningsfasen; då både det systoliska och diastoliska blodtryckets reboundeffekt var statistiskt betydande i gruppen som fick placebo jämfört med gruppen som fick olmesartan. Behandlingen var effektiv hos pediatrika patienter samt vid behandling av primär som sekundär hypertoni. Enligt en observation hos vuxna patienter sänktes blodtrycket mindre hos svarthyade patienter.

I samma studie fick 59 patienter i åldern 1–5 år som vägde  $\geq 5$  kg, 0,3 mg/kg olmesartan en gång per dygn under tre veckor i den öppna fasen. De randomiserades därefter att få antingen olmesartan eller placebo i den dubbelblinda fasen. I slutet av den två veckor långa utsättningsfasen var det genomsnittligt lägsta systoliska/diastoliska blodtrycket 3/3 mmHg mindre i gruppen som hade randomiserats att få olmesartan; denna skillnad i blodtryck är inte statistisk betydande (95 % CI: -2-7 / -1-7).

### Övrigt:

I 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]) undersöktes samtidig användning av ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

I ONTARGET-prövningen hade patienterna tidigare haft kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar eller diabetes av typ 2 samt tecken på målorganskada. I VA NEPHRON-D-undersökningen hade patienterna diabetes typ 2 och diabetisk nefropati.

Dessa undersökningar visade ingen signifikant gynnsam effekt på njur- eller kardiovaskulära sluthändelser och dödlighet, men risken för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni upptäcktes öka jämfört med monoterapi. Dessa resultat är även tillämpliga för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, med beaktande av deras liknande farmakodynamiska egenskaper.

Därför ska patienter med diabetisk nefropati inte använda ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister samtidigt.

I studien ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) testades den uppnåbara nyttan med att lägga till aliskiren till standardvården, där man använder ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister på

patienter med både diabetes typ 2 och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller båda. Studien avslutades tidigt på grund av den ökade risken för biverkningar. Kardiovaskulära dödsfall och stroke var vanligare till antalet i gruppen som fick aliskiren än i gruppen som fick placebo och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurinsufficiens) rapporterades oftare i gruppen som fick aliskiren än i gruppen som fick placebo.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och distribution

Olmesartanmedoximil är en prodrog som snabbt förändras till en farmakologiskt aktiv metabolit, olmesartan, som genom verkan av tarmslemhinnan och blodets esteraser i portådern absorberas i magtarmkanalen.

Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakta medoxomil-sidokedjor har observerats i plasma eller exkret. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för olmesartan intagen som tablett var 25,6 %.

Toppkoncentrationen av olmesartan i plasma ( $C_{max}$ ) uppnås på cirka 2 timmar efter oral administrering av olmesartanmedoxomil, och koncentrationen av olmesartan i plasma ökar i stort sett linjärt när engångsdosen höjs upp till cirka 80 mg.

Föda hade endast en ringa effekt på biotillgängligheten av olmesartan och därför kan olmesartanmedoximil intas med eller utan föda.

Några kliniskt signifikanta könsskillnader i de farmakologiska egenskaperna av olmesartan har inte konstaterats.

Olmesartan binds nästan helt till plasmans proteiner (99,7 %), men möjligheten av kliniskt signifikanta, interaktioner i form av bortträngning från proteinbindningsställen mellan olmesartan och andra samtidigt använda proteinbundna läkemedel är låg (eftersom det inte har observerats några kliniskt signifikanta interaktioner mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av olmesartan till blodceller är mycket lindrig. Genomsnittlig distributionsvolym efter intravenös dosering är låg (16–29 l).

### Metabolism och eliminering

Total plasmaclearance var i allmänhet 1,3 l/h (variationskoefficient 19 %), vilket är relativt långsamt jämfört med leverns blodflöde (cirka 90 l/h). Efter en oral dos  $^{14}\text{C}$ -markerad olmesartanmedoxomil utsöndrades 10–16 % av radioaktiviteten i urinen (största delen inom 24 timmar efter intag av läkemedel) och resten med avföringen. På basis av biotillgängligheten på 25,6 % kan man beräkna att absorberad olmesartan utsöndras både som via njurarna (cirka 40 %) och via levern/gallan (cirka 60 %). All kvarvarande radioaktivitet identifierades som olmesartan. Andra signifikanta metaboliter hittades inte. Den enteropatiska recirkulationen av olmesartan är minimal. Eftersom en stor del av olmesartan utsöndras via gallan, är användning av olmesartan kontraindicerat hos patienter med obstruktion i gallvägarna (se avsnitt 4.3).

Halveringstiden för terminal eliminering av olmesartan var 10–15 timmar efter oral administrering av flera doser. Steady-state uppnåddes efter några doser, och ingen ackumulering observerades vid upprepar intag efter 14 dagar. Njursclearance var cirka 0,5-0,7 liter per timme, oavsett dos.

### Farmakokinetiken i särskilda populationer

### Pediatrik population:

Farmakokinetiken av olmesartan undersöktes hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 1–16. Clearance av olmesartan var liknande som hos vuxna patienter, justerat enligt vikt.

Det finns inga farmakokinetiska data om pediatrika patienter med njurinsufficiens.

### Äldre (65 år och äldre):

Hos äldre (65–75 år) patienter med hypertoni var olmesartanhaltens AUC i steady-state i plasma cirka 35 % och hos mycket äldre patienter ( $\geq 75$ -åringar) cirka 44 % större än AUC i plasma hos patienter i de yngre åldersgrupperna. Detta kan åtminstone delvis vara förknippad med en genomsnittlig försämring av njurarnas funktion i dessa patientgrupper.

### Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade AUC vid steady-state jämfört med friska personer hos 62 % av patienterna med mild njurinsufficiens, 82 % av patienter med måttlig njurinsufficiens, och 179 % av patienter med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Nedsatt leverfunktion:

Efter en oral dos av olmesartan var AUC-värdena jämfört med friska 6 % och 65 % högre hos patienter med mild och måttlig leverinsufficiens. Obunden fraktion av olmesartan två timmar efter intag av dosen hos friska frivilliga var 0,26 %, hos patienter med mild leverinsufficiens 0,34 % och hos patienter med måttlig leverinsufficiens 0,41 %. Efter upprepad administrering var det genomsnittliga AUC-värdet hos patienter med måttlig leverinsufficiens cirka 65 % större än hos friska frivilliga. De genomsnittliga  $C_{\max}$ -värdena för olmesartan var lika stora hos patienter med leverinsufficiens och friska försökspersoner. Undersökningar utfördes inte på patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **Läkemedelsinteraktioner**

### Kolesevelam, gallsyrabindande läkemedel:

Vid samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3 750 mg kolesevelamhydroklorid till friska försökspersoner, minskade toppkoncentrationen ( $C_{\max}$ ) av olmesartan med 28 % och total exponering (AUC) med 39 %. Toppkoncentration och total exponering minskade mindre ( $C_{\max}$  minskade med 4 % och AUC med 15 %) vid administrering av olmesartanmedoxomil 4 timmar före kolesevelamhydroklorid. Halveringstiden för eliminering av olmesartan förkortades med 50–52 %, oavsett om olmesartan administrerades samtidigt med kolesevelamhydroklorid eller 4 timmar före det (se avsnitt 4.5).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I studier av kronisk toxicitet som utfördes på råttor och hundar konstaterades olmesartanmedoxomil ha liknande effekt som andra  $AT_1$ -receptorantagonister och ACE-hämmare: förhöjd ureahalt i blodet (BUN) och kreatininhalt (vilket beror på funktionella förändringar i njurarna orsakade av blockerade  $AT_1$ -receptorer), minskad hjärtvikt, minskat antal röda blodkroppar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), tecken på vävnadsskador i njurarna (regenerativa lesioner i njurepitelet, förtjockning av basalmembranet, dilatation av tubuli). Dessa biverkningar som orsakas av de farmakologiska funktionerna av olmesartanmedoxomil har också förekommit i andra prekliniska undersökningar som gjorts

med AT<sub>1</sub>-receptorblockerare och ACE-hämmare och dessa kan förhindras genom samtidig oral administrering av natriumklorid.

Hos båda arterna observerades en ökning av reninaktivitet i plasma och juxtaglomerulär cellhypertrofi/hyperplasi i njurarna. Med dessa förändringar, som är kända som en effekt av klassen ACE-hämmare och andra AT<sub>1</sub>-receptorblockerare, har uppenbarligen ingen klinisk betydelse.

I likhet med andra AT<sub>1</sub>-receptorblockerare konstaterades olmesartanmedoxomil öka förekomsten av kromosombrott i cellkulturer *in vitro*. Signifikanta effekter observerades inte i flera *in vivo*-undersökningar, där olmesartanmedoxomil användes i mycket stora orala doser upp till 2 000 mg/kg. De sammanslagna resultaten av gentoxicitetstester tyder på att olmesartan sannolikt inte har gentoxiska effekter vid klinisk användning.

Olmesartanmedoxomil var inte karcinogent i en tvåårig studie av råttor, och inte heller i två sex månader långa karcinogenitetsstudier utförda på transgena möss.

I reproduktionsstudier utförda på råttor påverkade inte olmesartanmedoxomil fertiliteten och inga teratogena effekter observerades. I likhet med andra angiotensin II-receptorblockerare ökades dödligheten för avkomman efter exponering för olmesartanmedoxomil, och vidgat njurbäcken observerades hos honorna när de exponerats i slutet av dräktigheten och under amningen. Liksom med andra blodtrycksläkemedel visade sig olmesartanmedoxomil vara mer toxiskt hos dräktiga kaniner än dräktiga råttor, men det fanns inga tecken på fetotoxiska effekter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Hydroxipropylcellulosa

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Lågsbstituerad hydroxipropylcellulosa LH-21

#### Filmdragering

Talk

Hypromellos

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**



Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg, 20 mg och 40 mg filmdragerade tabletter är förpackade i aluminium-aluminium-blisterförpackningar med 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 och 280 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

10 mg: 33108

20 mg: 33109

40 mg: 33110

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

Datum för det första godkännandet: 04.04.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 07.01.2021

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

08.09.2022