

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Olmesartan Medoxomil Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Olmesartan Medoxomil Accord 40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg olmesartanmedoksomil.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg olmesartanmedoksomil.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg olmesartanmedoksomil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 10 mg tablett inneholder 61,98 mg laktosemonohydrat.
Hver 20 mg tablett inneholder 123,96 mg laktosemonohydrat.
Hver 40 mg tablett inneholder 247,92 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

10 mg:

Hvite til off-white, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med "IO2" på den ene siden og umerkede på den andre siden. Diameter og tykkelse på den filmdrasjerte tablett er henholdsvis 6,5 mm ± 0,1 mm og 3,1 mm ± 0,3 mm.

20 mg:

Hvite til off-white, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med "IO3" på den ene siden og umerkede på den andre siden. Diameter og tykkelse på den filmdrasjerte tablett er henholdsvis 8,5 mm ± 0,1 mm og 3,9 mm ± 0,3 mm.

40 mg:

Hvite til off-white, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med "IO4" på den ene siden og umerkede på den andre siden. Lengde, bredde og tykkelse på den filmdrasjerte tablett er henholdsvis 15,1 mm ± 0,1 mm, 7,0 mm ± 0,1 mm og 5,1 mm ± 0,3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.
Behandling av hypertensjon hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt startdose av olmesartanmedoksomil er 10 mg én gang daglig. Hos pasienter der blodtrykket ikke kontrolleres tilstrekkelig ved denne dosen, kan dosen av olmesartanmedoksomil økes til 20 mg én gang daglig som optimal dose. Hvis ytterligere blodtryksreduksjon er nødvendig, kan av olmesartanmedoksomildosen økes til maksimalt 40 mg daglig eller hydroklortiazidbehandling kan legges til.

Olmesartanmedoksomil virker antihypertensivt innen 2 uker etter behandlingsstart, og virkningen er maksimal omtrent 8 uker etter at behandlingen er igangsatt. En bør ta hensyn til dette dersom en vurderer å endre doseregimet til en pasient.

Eldre (65 år eller eldre)

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre (se doseanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon nedenfor). Ved behov for opptitrering til maksimal døgndose på 40 mg, bør blodtrykket følges nøye.

Nedsatt nyrefunksjon

Maksimal dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 20 –60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoksomil én gang daglig på grunn av begrenset erfaring med høyere doser hos denne pasientgruppen. Bruk av olmesartanmedoksomil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min) anbefales ikke, da det kun foreligger begrenset erfaring hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales en startdose på 10 mg olmesartanmedoksomil én gang daglig, og maksimaldosen bør ikke overskride 20 mg én gang daglig. Nøye overvåking av blodtrykk og nyrefunksjon anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som allerede får diuretika og/eller andre antihypertensiva. Det foreligger ingen erfaring med olmesartanmedoksomil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk anbefales derfor ikke hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Olmesartanmedoksomil skal ikke brukes hos pasienter med obstruksjoner i galleveiene (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom i alderen 6 til 18 år

Anbefalt startdose av olmesartanmedoksomil til barn og ungdom i alderen 6 til 18 år er 10 mg olmesartanmedoksomil én gang daglig. Hos barn hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert ved denne dosen, kan dosen med olmesartanmedoksomil økes til 20 mg én gang daglig.

Dersom det kreves ytterligere reduksjon av blodtrykket, kan dosen av olmesartanmedoksomil økes til maksimum 40 mg hos barn som veier > 35 kg. Hos barn som veier < 35 kg skal daglig dose ikke overskride 20 mg.

Annen pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av olmesartanmedoksomil hos barn i alderen 1 til 5 år har ennå ikke blitt fastslått. Foreløpige tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Olmesartanmedoksomil bør ikke brukes hos barn under 1 år av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet, samt manglende data for denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

For å gjøre det lettere å overholde behandlingsplanen, anbefales det at Olmesartan Medoxomil Accord tas omtrent til samme tid hver dag, med eller uten mat, for eksempel til frokost. Tabletten skal svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. ett glass vann). Tabletten skal ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor olmesartanmedoxomil eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Andre og tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Obstruksjoner i galleveiene (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av Olmesartan Medoxomil Accord og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravaskulært væsketap

Symptomatisk hypotensjon kan, særlig etter første dose, oppstå hos pasienter som har hatt væske- og/eller natriumtap etter kraftig diuretisk behandling, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før administrasjon av olmesartanmedoxomil.

Andre tilstander med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter der vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig er avhengige av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose), har behandling med andre legemidler som påvirker dette systemet vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt. Muligheten for lignende effekter kan ikke utelukkes for angiotensin II-reseptorantagonister.

Renovaskulær hypertensjon

Det foreligger økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon

Når olmesartanmedoxomil brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig overvåking av serumkalium- og kreatininnivåene. Bruk av olmesartanmedoxomil anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{kreatininclearance} < 20 \text{ ml/min}$) (se pkt. 4.2 og 5.2). Det foreligger ingen erfaring fra administrasjon av olmesartanmedoxomil til pasienter med nylig nyretransplantasjon eller pasienter med terminal nyresvikt (dvs. $\text{kreatininclearance} < 12 \text{ ml/min}$).

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og derfor anbefales ikke bruk av olmesartanmedoxomil hos denne pasientgruppen (se pkt. 4.2 for doseanbefalinger hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon).

Hyperkalemi

Bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan gi hyperkalemi.

Risikoen, som kan være fatal, er økt hos eldre personer, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hos diabetespasienter, hos pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som kan øke kaliumnivået og/eller hos pasienter med tilstøtende komplikasjoner.

Før samtidig bruk av legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet vurderes, bør nytte-risikoforholdet vurderes og andre alternativer overveies. (Se også avsnittet nedenfor "Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)").

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi som må vurderes, er:

- Diabetes, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år)
- Kombinasjon med ett eller flere andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller kaliumtilskudd. Enkelte legemidler eller terapeutiske grupper av legemidler kan utløse hyperkalemi: salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (inkludert selektive COX-2-hemmere), heparin, immunsuppressive legemidler som ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim.
- Tilstøtende komplikasjoner, spesielt dehydrering, akutt hjertedekompensering, metabolsk acidose, forverring av nyrefunksjon, brå forverring av nyretilstanden (f.eks. infeksjonssykdom), cellulær lysis (f.eks. akutt iskemi i ekstremitetene, rabdomyolyse, omfattende traume).

God kontroll av serumkaliumnivåer hos pasienter i risikogruppen anbefales (se pkt. 4.5).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, skal dette kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister skal ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Litium:

Som med andre angiotensin II-reseptorantagonister anbefales ikke kombinasjonen av litium og olmesartanmedoksomil (se pkt. 4.5).

Aorta- eller mitralklaffstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Som med andre vasodilatorer bør det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær aldosteronisme responderer vanligvis ikke på blodtrykksenkende legemidler som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Derfor anbefales ikke bruk av olmesartanmedoksomil hos disse pasientene.

Sprue-lignende enteropati:

I svært sjeldne tilfeller er alvorlig, kronisk diaré med betydelig vekttap rapportert hos pasienter som tar olmesartan noen få måneder til år etter behandlingsstart, muligens forårsaket av en lokal, forsinket hypersensitivitetsreaksjon. Tarmbiopsier fra pasienter viste ofte villusatrofi. Dersom en pasient utvikler slike symptomer under behandling med olmesartan, og ved fravær av annen synlig etiologi, skal behandling med olmesartan umiddelbart

seponeres og ikke gjenopptas. Dersom diaré ikke blir bedre i løpet av uken etter seponering, bør det overveies å søke videre råd fra en spesialist (f. eks. en gastroenterolog).

Etniske forskjeller:

Som for alle angiotensin II-reseptorantagonister er den blodtrykkssenkende effekten til olmesartanmedoksomil noe mindre hos mørkhudede pasienter enn hos andre pasienter, muligens på grunn av en høyere forekomst av lav-reninstatus hos den mørkhudede hypertensive populasjonen.

Graviditet:

Angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister anses som absolutt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ blodtrykkssenkende behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved bekreftet graviditet, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister seponeres umiddelbart, og alternativ behandling startes hvis aktuelt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Annet:

Som med andre blodtrykkssenkende legemidler kan for kraftig blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk cerebrovaskulær sykdom føre til hjerteinfarkt eller slag.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Det er ikke kjent om interaksjoner hos barn er tilsvarende som hos voksne.

Virkninger av andre legemidler på olmesartanmedoksomil

Andre blodtrykkssenkende legemidler:

Den blodtrykkssenkende virkningen til olmesartanmedoksomil kan øke ved samtidig bruk av andre blodtrykkssenkende legemidler.

ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren:

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med et enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumtilskudd og kaliumsparende diuretika:

Erfaringer fra bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet tilsier at samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatningsmidler som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivåene (for eksempel heparin) kan føre til økninger i serumkalium (se pkt. 4.4). Slik samtidig bruk anbefales derfor ikke.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs):

NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i doser > 3 g/døgn og COX-2-hemmere) og angiotensin II-reseptorantagonister kan virke synergistisk ved å redusere glomerulusfiltrasjon. Risikoen ved samtidig bruk av NSAIDs og angiotensin II-reseptorantagonister er forekomst av akutt nyresvikt. Kontroll av nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen bør anbefales, samt regelmessig hydrering av pasienten.

I tillegg kan samtidig behandling redusere den blodtrykksenkende virkningen av angiotensin II-reseptorantagonister, og føre til delvis tap av effekt.

Det gallesyrebindende midlet kolesevelam:

Samtidig bruk av det gallesyrebindende midlet kolesevelamhydroklorid reduserer systemisk eksponering og maksimal plasmakonsentrasjon av olmesartan og reduserer halveringstiden ($t_{1/2}$). Administrasjon av olmesartanmedoksomil minst 4 timer før kolesevelamhydroklorid reduserte legemiddelinteraksjonseffekten. Administrasjon av olmesartanmedoksomil minst 4 timer før dosen med kolesevelamhydroklorid bør vurderes (se pkt. 5.2).

Andre forbindelser:

Etter behandling med et antacidum (magnesiumaluminiumhydroksid) ble en liten reduksjon i biotilgjengeligheten til olmesartan observert. Samtidig administrasjon av warfarin og digoksin hadde ingen virkning på farmakokinetikken til olmesartan.

Virkninger av olmesartanmedoksomil på andre legemidler:

Litium

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig administrasjon av litium og ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister. Derfor anbefales ikke bruk av olmesartanmedoksomil og litium i kombinasjon (se pkt. 4.4). Hvis bruk av kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivåene.

Andre forbindelser

Forbindelser som har vært undersøkt i spesifikke kliniske studier hos friske frivillige omfatter warfarin, digoksin, et antacidum (magnesiumaluminiumhydroksid), hydroklortiazid og pravastatin. Ingen klinisk relevante interaksjoner ble observert, og spesielt hadde olmesartanmedoksomil ingen signifikant virkning på farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin.

Olmesartan hadde ingen klinisk relevante hemmende virkninger *in vitro* på de humane cytokrom P450-enzymene 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4, og ingen eller minimale induserende virkninger på cytokrom P450-aktiviteter hos rotte. Det ble derfor ikke utført *in vivo* interaksjonsstudier med kjente cytokrom P450-enzymhemmere og indusere, og det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner mellom olmesartan og legemidler som metaboliseres av de ovennevnte cytokrom P450-enzymene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister anbefales ikke i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4). Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert i andre og tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske funn vedrørende risiko for teratogenese etter eksponering for ACE-hemmere i første trimester av graviditet er ikke entydige, men en liten økning i risiko kan ikke

utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne typen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-reseptorantagonister anses som absolutt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ blodtrykksenkende behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet.

Ved bekreftet graviditet, bør behandling med angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester av graviditet gir fostertoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi). (Se også pkt. 5.3 "Prekliniske sikkerhetsdata".)

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister fra andre trimester av graviditeten. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under graviditeten (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Olmesartan utskilles i melken til diegivende rotter, men det er ikke kjent om olmesartan utskilles i morsmelk. Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av olmesartanmedoksomil ved amming, er olmesartanmedoksomil ikke anbefalt. Alternative behandlinger med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn, er å foretrekke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Olmesartan Medoxomil Accord har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Hos pasienter som får antihypertensiv behandling kan det av og til forekomme svimmelhet eller tretthet (fatigue), som kan påvirke reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil:

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med olmesartanmedoksomil-tabletter er hodepine (7,7 %), influensalignende symptomer (4,0 %) og svimmelhet (3,7 %).

I placebokontrollerte monoterapistudier var svimmelhet den eneste bivirkningen som var utvetydig relatert til behandling (2,5 % forekomst for olmesartanmedoksomil og 0,9 % for placebo).

Forekomsten var også litt høyere for olmesartanmedoksomil enn for placebo for hypertriglyseridemi (2,0 % mot 1,1 %) og økt kreatinfosfokinase (1,3 % mot 0,7 %).

Liste over bivirkninger i tabellform:

Bivirkningene for Olmesartan Medoxomil Accord som er rapportert i kliniske studier, sikkerhetsstudier etter godkjenning og spontan rapportering, er oppsummert i tabellen nedenfor.

Følgende begreper brukes for å klassifisere forekomsten av bivirkninger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)).

MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypertriglyseridemi	Vanlige
	Hyperurikemi	Vanlige
	Hyperkalemi	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlige
	Hodepine	Vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Angina pectoris	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkitt	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
	Hoste	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Gastroenteritt	Vanlige
	Diaré	Vanlige
	Buksmerter	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Oppkast	Mindre vanlige
	Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4)	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Eksantem	Mindre vanlige
	Allergisk dermatitt	Mindre vanlige
	Urticaria	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Kløe	Mindre vanlige
	Angioødem	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artritt	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige

	Smerter i skjelettet	Vanlige
	Myalgi	Mindre vanlige
	Muskelspasmer	Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Akutt nyresvikt	Sjeldne
	Nyreinsuffisiens	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	Autoimmun hepatitt*	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter	Vanlige
	Brystsmerter	Vanlige
	Perifert ødem	Vanlige
	Influensalignende symptomer	Vanlige
	Utmattelse	Vanlige
	Ansiktsødem	Mindre vanlige
	Asteni	Mindre vanlige
	Ubehag	Mindre vanlige
	Letargi	Sjeldne
Undersøkelser	Økte leverenzymer	Vanlige
	Økt blodurea	Vanlige
	Økt blodkreatinkinase	Vanlige
	Økt blodkreatinin	Sjeldne

Enkeltilfeller av rabdomyolyse er rapportert i tidsmessig tilknytning til inntak av angiotensin II-reseptorantagonister.

*Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av autoimmun hepatitt med en latenstid fra noen måneder til år. Disse tilfellene var reversible etter seponering av olmesartan.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til olmesartan ble overvåket hos 361 barn og ungdom i alderen 1 –17 år i 2 kliniske studier. Type og alvorlighetsgrad av bivirkninger var tilsvarende som hos voksne, men frekvensen av følgende bivirkninger var høyere hos barn:

- Epistakse var en vanlig bivirkning hos barn (dvs. $\leq 1/100$ til $< 1/10$), som ikke har vært rapportert hos voksne.
- I løpet av de 3 ukene med dobbeltblindet studie ble insidensen av behandlingsrelatert akutt svimmelhet og hodepine nesten doblet hos barn i alderen 6 - 17 år i gruppen med høy olmesartandose.

Samlet sikkerhetsprofil for olmesartan hos pediatriske pasienter er ikke signifikant forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Eldre (65 år og eldre)

Hos eldre er frekvensen av hypotensjon litt økt fra sjelden til mindre vanlig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Kun begrenset informasjon er tilgjengelig angående overdosering hos mennesker. Den mest sannsynlige virkningen av overdosering er hypotensjon. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

Det foreligger ikke informasjon angående dialyserbarheten til olmesartan.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, ATC-kode: C09C A 08.

Virkningsmekanisme / Farmakodynamiske effekter

Olmesartanmedoksomil er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin II-reseptorantagonist (type AT₁). Den forventes å blokkere alle virkninger av angiotensin II mediert av AT₁-reseptoren, uansett syntesevei eller -opphav for angiotensin II. Den selektive antagonismen overfor angiotensin II (AT₁)-reseptorer fører til økninger i plasma-reninnivåene og angiotensin I og II- konsentrasjonene, og noe reduksjon i aldosteronkonsentrasjonene i plasma.

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormonet i reninangiotensin-aldosteronsystemet, og spiller en signifikant rolle i patofysiologien ved hypertensjon via type 1 (AT₁)-reseptoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ved hypertensjon forårsaker olmesartanmedoksomil en doseavhengig, langvarig reduksjon i det arterielle blodtrykket. Det er ikke sett tegn på førstedose-hypotensjon, takyfylaksi ved langtidsbehandling eller "rebound"-hypertensjon etter avsluttet behandling.

Dosering én gang daglig med olmesartanmedoksomil gir en effektiv og jevn reduksjon i blodtrykket over doseintervallet på 24 timer. Dosering én gang om dagen ga samme reduksjoner i blodtrykket som dosering to ganger daglig med samme totale dagsdose.

Ved kontinuerlig behandling oppnås maksimale reduksjoner i blodtrykket innen 8 uker etter behandlingsstart, selv om en betydelig del av den blodtrykkssenkende virkningen allerede observeres etter 2 ukers behandling. Ved bruk sammen med hydroklortiazid er den blodtrykkssenkende effekten additiv, og samtidig administrasjon tolereres godt.

Effekten av olmesartan på mortalitet og morbiditet er ennå ikke kjent.

ROADMAP-studien (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), med 4447 pasienter med diabetes type 2, normoalbuminuri og minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, undersøkte om behandling med olmesartan kunne utsette forekomst av mikroalbuminuri. I oppfølgingstiden med en median varighet på 3,2 år fikk pasientene enten olmesartan eller placebo i tillegg til andre antihypertensiva, unntatt ACE-hemmere og ARBs.

For det primære endepunktet viste studien en signifikant risikoreduksjon i tid til forekomst av mikroalbuminuri, i favør av olmesartan. Etter justering for BT-forskjell var denne risikoreduksjonen ikke lenger statistisk signifikant. 8,2 % (178 av 2160) av pasientene i olmesartangruppen og 9,8 % (210 av 2139) i placebogruppen utviklet mikroalbuminuri.

For de sekundære endepunktene forekom kardiovaskulære hendelser hos 96 pasienter (4,3 %) med olmesartan og hos 94 pasienter (4,2 %) med placebo. Insidensen av kardiovaskulær mortalitet var høyere med olmesartan sammenlignet med placebo (15 pasienter (0,7 %) mot 3 pasienter (0,1 %)), til tross for tilsvarende forekomst av ikke-fatale slag (14 pasienter (0,6 %) mot 8 pasienter (0,4 %)), ikke-fatale hjerteinfarkt (17 pasienter (0,8 %) mot 26 pasienter (1,2 %)) og ikke-kardiovaskulær mortalitet (11 pasienter (0,5 %) mot 12 pasienter (0,5 %)). Totalmortaliteten med olmesartan var numerisk forhøyet (26 pasienter (1,2 %) mot 15 pasienter (0,7 %)), hovedsakelig som følge av ett høyt antall fatale kardiovaskulære hendelser.

ORIENT-studien (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy) undersøkte effekten av olmesartan på nyre- og kardiovaskulære utfall hos 577 randomiserte japanske og kinesiske pasienter med type 2-diabetes og åpenbar nefropati. I en oppfølgingsperiode på median 3,1 år fikk pasientene enten olmesartan eller placebo i tillegg til andre antihypertensiva, inkludert ACE-hemmere.

Det primære sammensatte endepunktet (tid til første dobling av serumkreatinin, terminal nyresykdom, død uavhengig av årsak) forekom hos 116 pasienter i olmesartangruppen (41,1 %) og 129 pasienter i placebo-gruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % KI 0,75 til 1,24); $p = 0,791$). Det sammensatte sekundære kardiovaskulære endepunktet forekom hos 40 olmesartanbehandlede pasienter (14,2 %) og 53 placebobehandlede pasienter (18,7 %). Dette sammensatte kardiovaskulære endepunktet omfattet kardiovaskulært dødsfall hos 10 (3,5 %) pasienter som fikk olmesartan, mot 3 (1,1 %) som fikk placebo, totalmortalitet 19 (6,7 %) mot 20 (7,0 %), ikke-fatale slag 8 (2,8 %) mot 11 (3,9 %) og ikke-fatale hjerteinfarkt 3 (1,1 %) mot 7 (2,5 %).

Pediatrisk populasjon

Den antihypertensive effekten av olmesartanmedoksomil i den pediatrike populasjonen ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie hos 302 hypertensive pasienter fra 6 til 17 år. Studiepopulasjonen besto av en ren mørkhudet kohort med 112 pasienter og en blandingsrasekohort på 190 pasienter, inkludert 38 mørkhudete. Hypertensjonsetiologien var hovedsakelig essensiell hypertensjon (87 % av den mørkhudete kohorten og 67 % av blandingskohorten). Pasienter som veide 20 til <35 kg var randomisert til 2,5 mg (lav dose) eller 20 mg (høy dose) med olmesartanmedoksomil én gang daglig og pasienter som veide ≥ 35 kg ble randomisert til 5 mg (lav dose) eller 40 mg (høy dose) med olmesartanmedoksomil én gang daglig. Olmesartanmedoksomil reduserte signifikant både systolisk og diastolisk blodtrykk på en vektjustert, doseavhengig måte. Både høye og lave doser av olmesartanmedoksomil ga en signifikant reduksjon av systolisk blodtrykk med henholdsvis 6,6 og 11,9 mmHg fra baseline. Denne effekten ble også observert i den 2 uker

lange randomiserte seponeringsfasen, hvor både gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk viste statistisk signifikant oppgang i placebogruppen sammenlignet med olmesartangruppen. Behandlingen var effektiv hos pediatriske pasienter med både primær og sekundær hypertensjon. Som observert i voksne populasjoner, var reduksjon i blodtrykket lavere hos mørkhudete pasienter.

I samme studie fikk 59 pasienter i alderen 1 til 5 år som veide ≥ 5 kg, 0,3 mg/kg med olmesartanmedoksomil én gang daglig i tre uker i en åpen fase, og ble så randomisert til å få olmesartanmedoksomil eller placebo i en dobbeltblind fase. Ved slutten av den andre uken etter seponering var gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk ved laveste konsentrasjon 3/3 mmHg lavere i gruppen randomisert til olmesartanmedoksomil, men denne forskjellen i blodtrykk var ikke statistisk signifikant (95 % C.I. -2 til 7/-1 til 7).

Andre opplysninger:

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte, kontrollerte studier (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2-diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorantagonist hos pasienter med type 2-diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Olmesartanmedoksomil er et «prodrug». Det omdannes raskt til den farmakologisk aktive metabolitten, olmesartan, av esteraser i tarmslimhinnene og i portvenebud under absorpsjon fra mage-tarmkanalen.

Verken intakt olmesartanmedoksomil eller intakt sidekjedemedoksomildel er sett i plasma eller ekskreta. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av olmesartan i tablettform var 25,6 %.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for olmesartan nås innen ca. 2 timer etter oral dosering med olmesartanmedoksomil, og plasmakonsentrasjonene av olmesartan øker omtrent lineært med økende enkle orale doser opptil ca. 80 mg.

Mat hadde minimal påvirkning på biotilgjengeligheten til olmesartan, og olmesartanmedoksomil kan derfor tas under eller utenom måltider.

Ingen klinisk relevante kjønnsrelaterte forskjeller er observert i farmakokinetikken til olmesartan.

Olmkartan bindes i høy grad (99,7 %) til plasmaproteiner, likevel er det liten fare for klinisk signifikant fortrenningsinteraksjon mellom olmesartan og andre sterkt proteinbundne legemidler som administreres samtidig (som bekreftet ved fravær av klinisk signifikante interaksjoner mellom olmesartanmedoksomil og warfarin). Bindingen av olmesartan til blodlegemer er ubetydelig. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum etter intravenøs dosering er lavt (16 –29 liter).

Biotransformasjon og eliminasjon

Total plasmaclearance var typisk 1,3 liter/time (CV, 19 %) og var relativt langsam sammenlignet med blodgjennomstrømningen i leveren (ca. 90 liter/time). Etter en oral enkeltdose med ^{14}C -merket olmesartanmedoksomil ble 10 –16 % av administrert radioaktivitet utskilt i urinen (hoveddelen innen 24 timer etter doseadministrasjon). Resterende del av gjenfunnet radioaktivitet ble utskilt i fæces. Med utgangspunkt i en systemisk tilgjengelighet på 25,6 %, kan det beregnes at absorbert olmesartan fjernes ved både nyreutskillelse (ca. 40 %) og hepatobiliær utskillelse (ca. 60 %). All gjenfunnet radioaktivitet ble identifisert som olmesartan. Ingen andre signifikante metabolitter ble påvist. Den enterohepatiske resirkuleringen av olmesartan er minimal. Da en stor andel av olmesartan utskilles via galleveiene, er bruk hos pasienter med obstruksjoner i galleveiene kontraindisert (se pkt. 4.3).

Den terminale halveringstiden til olmesartan varierte mellom 10 og 15 timer etter gjentatt oral dosering. ”Steady state” ble nådd etter de første dosene, og ingen ytterligere akkumulering kunne påvises etter 14 dager med gjentatt dosering. Nyreclearance var ca. 0,5 –0,7 liter/time og var uavhengig av dosen.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til olmesartan ble studert hos pediatriske hypertensive pasienter i alderen 1 til 16 år. Clearance av olmesartan hos pediatriske pasienter var tilsvarende som hos voksne pasienter etter justering for kroppsvekt.

Det foreligger ingen farmakokinetisk informasjon for pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre (65 år og eldre):

Hos hypertensive pasienter var AUC ved ”steady state” økt med ca. 35 % hos eldre pasienter (65 –75 år) og med ca. 44 % hos svært gamle pasienter (≥ 75 år) sammenlignet med den yngre aldersgruppen. Dette kan i hvert fall delvis relateres til en gjennomsnittlig reduksjon av nyrefunksjonen hos denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var AUC ved "steady state" økt med 62 %, 82 % og 179 % hos pasienter med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske kontroller (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon:

Etter én enkelt oral administrasjon var AUC-verdiene for olmesartan 6 % og 65 % høyere hos pasienter med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon enn hos tilsvarende friske kontroller. Den ubundne fraksjonen av olmesartan 2 timer etter dosering hos friske forsøkspersoner, hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis 0,26 %, 0,34 % og 0,41 %. Etter gjentatt dosering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, var gjennomsnittlig AUC for olmesartan igjen ca. 65 % høyere enn hos tilsvarende friske kontroller. Gjennomsnittlige $C_{\max}$ -verdier for olmesartan var tilsvarende hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Olmesartanmedoksomil er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4).

Legemiddelinteraksjoner

Det gallesyrebindende midlet kolesevelam:

Samtidig administrasjon av 40 mg olmesartanmedoksomil og 3750 mg kolesevelamhydroklorid til friske forsøkspersoner medførte 28 % reduksjon i $C_{\max}$ og 39 % reduksjon i AUC for olmesartan. Mindre effekt, henholdsvis 4 % og 15 % reduksjon i $C_{\max}$ og AUC, ble observert når olmesartanmedoksomil ble administrert 4 timer før kolesevelamhydroklorid. Eliminasjonshalveringstiden til olmesartan ble redusert med 50 –52 % uavhengig om de ble administrert samtidig med eller 4 timer før kolesevelamhydroklorid (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I kroniske toksisitetstudier hos rotter og hunder viste olmesartanmedoksomil-lignende virkninger som andre AT₁-reseptorantagonister og ACE-hemmere: økt nivå av blodurea (BUN) og kreatinin (på grunn av funksjonelle endringer i nyrene forårsaket av blokkering av AT₁-reseptorer); reduksjon i hjertevekten; reduksjon av røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt); histologiske indikasjoner på nyreskade (regenerative skader i nyreepitelet, fortykkelse av basalmembranen, utvidelse av tubuli). Disse bivirkningene forårsaket av den farmakologiske virkningen til olmesartanmedoksomil, har også forekommet i prekliniske forsøk med andre AT₁-reseptorantagonister og ACE-hemmere, og kan reduseres ved samtidig oral administrasjon av natriumklorid.

Hos begge arter ble det observert økt plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi i de jukstaglomerulære cellene i nyrene. Disse endringene, som er typiske virkninger for denne klassen med ACE-hemmere og andre AT₁-reseptorantagonister, ser ikke ut til å ha noen klinisk relevans.

Som andre AT₁-reseptorantagonister ble olmesartanmedoksomil funnet å øke forekomsten av kromosombrudd i cellekulturer *in vitro*. Det ble ikke observert relevante effekter i flere *in vivo*-studier med olmesartanmedoksomil i svært høye orale doser opp til 2000 mg/kg. Samlede data fra omfattende gentoksisitetstesting tyder på at det er svært usannsynlig at olmesartan skal virke gentoksisk under forhold ved klinisk bruk.

Olmesartanmedoksomil var ikke karsinogent hos rotter i en 2 års studie eller hos mus når det ble testet i to 6 måneders karsinogenitetsstudier med transgene modeller.

I reproduksjonsstudier hos rotter påvirket ikke olmesartanmedoksomil fertiliteten, og det var ingen holdepunkter for en teratogen virkning. Som med andre angiotensin II-reseptorantagonister ble overlevelse til avkommet redusert etter eksponering for olmesartanmedoksomil, og det ble registrert nyrebekkenutvidelse etter eksponering av hunndyr sent i drektighetsperioden og i dieperioden. Som med andre antihypertensive midler ble det vist at olmesartanmedoksomil var mer toksisk for drektige kaniner enn for drektige rotter. Det var imidlertid ingen tegn på føtotoksisk effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Hydroksypropylcellulose

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Magnesiumstearat

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert (LH-21)

Tablett drasjering

Talkum

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg, 20 mg og 40 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i ALU-ALU gjennomtrykkspakninger (blister) som inneholder 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 280 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte: 16-11427
Olmesartan Medoxomil Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte: 16-11428
Olmesartan Medoxomil Accord 40 mg tabletter, filmdrasjerte: 16-11429

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.06.2017
Dato for siste fornyelse: 07.01.2021

10. OPPDATERINGSDATO

22.04.2022