

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Olmesartan medoxomil Krka 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Olmesartan medoxomil Krka 40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg olmesartanmedoksomil.

Olmesartan medoxomil Krka 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg olmesartanmedoksomil.

Olmesartan medoxomil Krka 40 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg olmesartanmedoksomil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

10 mg
Hver tablett inneholder 57,5 mg laktosemonohydrat.

20 mg
Hver tablett inneholder 115 mg laktosemonohydrat.

40 mg
Hver tablett inneholder 230 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

10 mg: Hvite, runde, delvis bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med merket «S1» på den ene siden av tablett; tablett diameter: 6,5 mm, tykkelse 2,4 mm - 3,4 mm.

20 mg: Hvite, runde, delvis bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med merket «S2» på den ene siden av tablett; tablett diameter: 8 mm, tykkelse 3,4 mm - 4,5 mm.

40 mg: Hvite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med merket «S3» på den ene siden av tablett; tablett dimensjon: 13 x 8 mm, tykkelse 4,3 mm - 5,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Den anbefalte startdosen av olmesartanmedoksomil er 10 g 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 blodtrykksreduksjon er nødvendig, kan 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 (over 65 år)

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Maksimal dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 20-60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoksomil én gang om dagen 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, 5.2).

Pasienter med 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. Tett oppfølging 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.

Den anbefalte startdosen av olmesartanmedoksomil til barn og ungdom fra 6 til 18 år er 10 mg olmesartanmedoksomil én gang daglig. Hos barn der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med denne dosen, kan dosen av olmesartanmedoksomil økes til 20 mg én gang daglig. Hvis ytterligere blodtrykksreduksjon er nødvendig hos barn med kroppsvekt > 35 kg, kan dosen av olmesartanmedoksomil økes til maksimalt 40 mg. Hos barn med kroppsvekt < 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 ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, 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 Krka tabletter tas omtrent til samme tid hver dag, med eller uten mat, for eksempel til frokost. Tabletten skal svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Tabletten skal svelges hel og ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor 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 Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 (AII-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 (kreatininclearance < 20 ml/min) (se pkt. 4.4, 5.2). Det foreligger ingen erfaring fra administrasjon av olmesartanmedoxomil til pasienter med nylig nyretransplantasjon eller pasienter med terminal nyresvikt (dvs. kreatininclearance < 12 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.

De viktigste risikofaktorene for hyperkalemi anses å være:

- Diabetes, nedsatt nyrefunksjon, alder (> 70 år).
- Kombinasjon med ett eller flere andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskudd. Visse legemidler eller terapeutiske grupper av legemidler kan utløse hyperkalemi: salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (inkludert selektive COX-2-hemmere), heparin, immunsuppressive midler som ciklosporin og tacrolimus, 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 lemmer, rabdomyolyse, omfattende traume).

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

Litium

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

Aorta- eller mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrof kardiomyopati:

Som med andre vasodilatorer må en utvise spesiell forsiktighet hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primær aldosteronisme:

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

Sprue-liknende 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 overfølsomhetsreaksjon. Tarmbiopsier fra pasienter viste ofte villusatrofi. Dersom en pasient får disse symptomene under behandling med olmesartan, skal annen etiologi utelukkes. Vurder å seponere olmesartanmedoksomil i tilfeller hvor annen etiologi ikke påvises. I tilfeller hvor symptomer forsvinner og sprue-liknende enteropati bekreftes ved biopsi, skal behandling med olmesartanmedoksomil ikke startes igjen.

Etniske forskjeller:

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

Graviditet:

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

Annet:

Som med andre antihypertensive legemidler kan for kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk cerebrovaskulær lidelse føre til hjerteinfarkt eller slag.

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 blokada vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel 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 på voksne.

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

Virknninger av andre legemidler på olmesartanmedoksomil:

Kaliumtilskudd og kaliumsparende diuretika:

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

Andre antihypertensive legemidler:

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (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-antagonister er forekomsten av akutt nyresvikt. Kontroll av nyrefunksjon i begynnelsen av behandlingen bør anbefales, samt regelmessig hydrering av pasienten. I tillegg kan samtidig behandling redusere den antihypertensive 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 $t_{1/2}$. Administrasjon av olmesartanmedoksomil minst 4 timer før kolesevelamhydroklorid reduserte legemiddelinteraksjonseffekten. Administrasjon av olmesartanmedoksomil minst 4 timer før kolesevelamhydrokloriddosen bør vurderes (se pkt. 5.2).

Andre forbindelser:

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

Dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokada 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 ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

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-antagonister. 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 med 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 warfarin eller farmakokinetikken 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 inducere, og det ventes 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 2. og 3. 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 AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet.

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

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester gir fostertoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister fra andre trimester av graviditeten.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-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 Olmesartan medoxomil Krka ved amming, er Olmesartan medoxomil Krka 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 Krka har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller 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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil og 0,9 % for placebo).

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

Liste over bivirkninger i tabellform:

Bivirkninger av olmesartanmedoxomil i kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapporter er oppsummert i tabellen nedenfor.

Bivirkningene er oppsummert etter organklasser og rangert under «Frekvens» etter følgende konvensjon: 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 ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	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-liknende enteropati (se pkt. 4.4)	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	Autoimmun hepatitt*	Frekvens ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Eksantem	Mindre vanlige
	Allergisk dermatitt	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige

	Utslett	Mindre vanlige
	Kløe	Mindre vanlige
	Angioødem	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artritt	Vanlige
	Rygg smerter	Vanlige
	Smerter i skjelettet	Vanlige
	Myalgi	Mindre vanlige
	Muskelspasmer	Sjeldne
Sykdommer i nyrer og urinveier	Hematuri	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Akutt nyresvikt	Sjeldne
	Nyreinsuffisiens	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter	Vanlige
	Brystsmerter	Vanlige
	Perifert ødem	Vanlige
	Influensalignende symptomer	Vanlige
	Utmattelse (fatigue)	Vanlige
	Ansiktsødem	Mindre vanlige
	Asteni	Mindre vanlige
	Ubehag	Mindre vanlige
	Letargi	Sjeldne
Undersøkelser	Økte leverenzymmer	Vanlige
	Økt blodurea	Vanlige
	Økt kreatininfosfokinase i blod	Vanlige
	Økt blodkreatinin	Sjeldne

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

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

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til olmesartanmedoksomil 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 var høyere hos barn:

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

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

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: <http://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, usammensatte preparater, ATC-kode: C09C A08

Virkningsmekanisme/Farmakodynamiske effekter

Olmesartanmedoksomil er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. 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 reninnivåene i plasma og angiotensin I og II-konsentrasjonene, og noe reduksjon i aldosteronkonsentrasjonene i plasma.

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-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 daglige dose.

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.

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

ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention)-studien med 4447 pasienter med type 2-diabetes, 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 eller angiotensin reseptorhemmere (ARBs).

For det primære endepunktet viste studien en signifikant risikoreduksjon i tid til forekomst av mikroalbuminuri, i favør av olmesartan. Etter justering for blodtrykkforskjell 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 behandling med olmesartan sammenlignet med placebobehandling (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 %)). Den totale mortaliteten med olmesartan var numerisk forhøyet (26 pasienter (1,2 %) mot 15 pasienter (0,7 %)), hovedsakelig som følge av et høyt antall fatale kardiovaskulære hendelser.

ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy)-studien 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 placebogruppen (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 pasienter (3,5 %) som fikk olmesartan mot 3 pasienter (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 %).

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 anamnesen, 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.

Pediatrisk populasjon:

De antihypertensive effektene av olmesartanmedoksomil i den pediatriske populasjonen ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 302 hypertensive pasienter i alderen 6 til 17 år. Studiepopulasjonen besto av en ren mørkhudet kohort med 112 pasienter og en blandingsrasekohort med 190 pasienter, inkludert 38 mørkhudete. Hypertensjonsetiologien var hovedsakelig essensiell hypertensjon (87 % av den mørkhudete kohorten og 67 % av blandingsrasekohorten). Pasienter som veide 20 til < 35 kg ble randomisert til 2,5 mg (lav dose) eller 20 mg (høy dose) olmesartanmedoksomil én gang daglig, og pasienter som veide ≥ 35 kg ble randomisert til 5 mg (lav dose) eller 40 mg (høy dose) olmesartanmedoksomil én gang daglig.

Olmesartanmedoksomil reduserte signifikant både systolisk og diastolisk blodtrykk på en vektjustert doseavhengig måte. Olmesartanmedoksomil i både lav og høy dose reduserte signifikant 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 "rebound" i placebogruppen sammenlignet med olmesartanmedoksomil-gruppen. Behandlingen var effektiv hos pediatriske pasienter med både primær og sekundær hypertensjon. Som observert i de voksne populasjonene var blodtrykksreduksjonen mindre hos mørkhudete pasienter.

I den samme studien fikk 59 pasienter i alderen 1 til 5 år som veide ≥ 5 kg, 0,3 mg/kg olmesartanmedoksomil én gang daglig i tre uker i en åpen fase og ble deretter randomisert til å få olmesartanmedoksomil eller placebo i en dobbeltblindet fase. På 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 forskjellen i blodtrykk var ikke statistisk signifikant (95 % KI -2 til 7/-1 til 7).

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 portveneblood under absorpsjon fra mage-tarmkanalen.

Intakt olmesartanmedoksomil eller intakt sidekjedemedoksomildel er ikke påvist i plasma eller ekskretter. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for olmesartan i tablettform var 25,6 %.

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

Mat hadde minimal påvirkning på biotilgjengeligheten til olmesartan, og olmesartanmedoksomil kan derfor tas med eller uten mat.

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

Olmesartan bindes i høy grad (99,7 %) til plasmaproteiner, men potensialet for klinisk signifikante fortrenningsinteraksjoner mellom olmesartan og andre sterkt proteinbundne virkestoffer som administreres samtidig er lav (som bekreftet ved fravær av klinisk signifikante interaksjoner mellom olmesartanmedoksomil og warfarin). Bindingen av olmesartan til blodceller er ubetydelig. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum etter intravenøs dosering er lav (16-29 liter).

Biotransformasjon og eliminasjon

Total plasmaclearance var typisk 1,3 liter/time (CV, 19 %) og var relativt langsom sammenlignet med blodgjennomstrømningen i lever (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), og 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. Enterohepatisk resirkulering 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 eliminasjonshalveringstiden 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.

Farmakokinetikken hos spesielle populasjoner

Eldre (65 år eller eldre):

Hos hypertensive pasienter var AUC ved "steady state" økt med ca. 35 % hos eldre personer (65-75 år) og med ca. 44 % hos svært gamle personer (≥ 75 år) sammenlignet med den yngre aldersgruppen (se pkt. 4.2). 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, 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).

Pediatrisk populasjon:

Farmakokinetikken til olmesartan ble undersøkt 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 personer med nedsatt nyrefunksjon.

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 av om det ble administrert samtidig med eller 4 timer før kolesevelamhydroklorid (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I kronisk toksisitetstudier hos rotter og hunder viste olmesartanmedoksomil-lignende virkninger som andre AT_1 -reseptorantagonister og ACE-hemmere: økt nivå av blodurea (BUN) og kreatinin (på grunn av funksjonelle endringer i nyrene forårsaket av blokkering av AT_1 -reseptorer), reduksjon i hjertevekten, reduksjon av røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt), histologiske indikasjoner på nyreskade (regenerative skader i nyreepitel, fortykkelse av basalmembranen, utvidelse av tubuli). Disse bivirkningene forårsaket av den farmakologiske virkningen til olmesartanmedoksomil, har også forekommet i prekliniske forsøk med andre AT_1 -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 AT_1 -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-antagonister ble overlevelsen 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 drektige rotter. Det var imidlertid ingen tegn på føtotoksisk effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Laktose monohydrat

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Titandioksid (E 171)

Talkum

Makrogol 3000

Polyvinylalkohol

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)

Blister (OPA/Aluminium/PVC-folie, Aluminium-folie - opak) med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter i en eske.

Tablettboks (HDPE-opak), plastikk skrulokk (PP) med tørkemiddel; 100 filmdrasjerte tabletter i en boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg tabletter: 15-10728
Olmesartan medoxomil Krka 20 mg tabletter: 15-10729
Olmesartan medoxomil Krka 40 mg tabletter: 15-10730

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.07.2016
Dato for siste fornyelse: 07.02.2021

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
<http://www.legemiddelverket.no/>.