

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olmetec 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Olmetec 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Olmetec 40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Olmesartanmedoksomil

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Olmetec 10 mg tabletter, filmdrasjerte: hver filmdrasjerte tablett inneholder 61,6 mg laktosemonohydrat
Olmetec 20 mg tabletter, filmdrasjerte: hver filmdrasjerte tablett inneholder 123,2 mg laktosemonohydrat
Olmetec 40 mg tabletter, filmdrasjerte: hver filmdrasjerte tablett inneholder 246,4 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Olmetec 10 og 20 mg tabletter: Hvite, sirkulære, filmdrasjerte tabletter med henholdsvis C13 og C14 preget på en side.

Olmetec 40 mg tabletter: Hvite, ovale, filmdrasjerte tabletter med C15 preget på en side

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

Anbefalt startdose av olmesartanmedoksomil er 10 mg én gang om dagen. Hos pasienter der blodtrykket ikke kontrolleres tilstrekkelig ved denne dosen, kan dosen av olmesartanmedoksomil økes til 20 mg én gang om dagen 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 (65 år eller eldre)

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre personer (se doseanbefalinger til 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 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).

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).

Pediatrik 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 én gang om dagen. Hos barn der blodtrykket ikke kontrolleres tilstrekkelig ved denne dosen, kan dosen av olmesartanmedoksomil økes til 20 mg én gang om dagen. Hvis ytterligere blodtryksreduksjon er nødvendig, kan olmesartanmedoksomildosen økes til maksimalt 40 mg daglig hos barn som veier ≥ 35 kg. Hos barn som veier < 35 kg skal den daglige dosen ikke overskride 20 mg.

Annen pediatrik populasjon:

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

Olmecartanmedoksomil bør ikke brukes til 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 Olmetec tabletter tas omtrent samtidig hver dag, med eller uten mat, for eksempel til frokost. Tabletten skal svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Tabletten skal ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet 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 Olmetec 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 olmesartanmedoksomil.

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 nyrelidelser, 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 tilsvarende effekter kan ikke utelukkes med 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 olmesartanmedoksomil brukes til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig overvåking av serumkalium- og kreatininnivåene. Bruk av olmesartanmedoksomil anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min) (se pkt. 4.2, 5.2). Det foreligger ingen erfaring fra administrasjon av olmesartanmedoksomil 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 olmesartanmedoksomil 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 hos pasienter med tilstøtende komplikasjoner.

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

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, rbdomyolyse, 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, må det kun skje under overvåking 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.

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 reagerer vanligvis ikke på antihypertensive legemidler som virker gjennom hemming av reninangiotensinsystemet. Derfor anbefales ikke bruk av olmesartanmedoksomil til slike pasienter.

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 og i fravær av andre åpenbare etiologier, skal behandling med olmesartan avbrytes umiddelbart og bør ikke gjenopptas. Hvis diaré ikke blir bedre i løpet av uken etter seponering bør videre spesialistråd (f.eks. en gastroenterolog) vurderes.

Etniske forskjeller:

Som for alle angiotensin II-antagonister 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-antagonister bør ikke startes under graviditet. Hvis ikke fortsatt behandling med angiotensin II-antagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med sikkerhetsprofil fastslått for bruk under graviditet. Hvis graviditet oppdages, skal behandling med angiotensin II-antagonist avbrytes omgående, 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.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av andre legemidler på olmesartanmedoksomil:

Andre antihypertensive legemidler:

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs):

NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre i doser > 3g/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.

Virkinger 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 indusere, og det ventes ingen klinisk relevante interaksjoner mellom olmesartan og legemidler som metaboliseres av de ovennevnte cytokrom P450-enzymene.

Pediatrik populasjon:

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-antagonister anbefales ikke i første trimester av graviditet (se pkt. 4.4). Bruk av angiotensin II-antagonister er kontraindisert i 2. og 3. trimester av graviditet (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 er ingen kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risiko med angiotensin II-antagonister, men tilsvarende risiko kan foreligge for denne klassen legemidler. Hvis ikke fortsatt behandling med angiotensinreseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, skal behandling med angiotensin II-antagonist avbrytes omgående, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-antagonister i andre og tredje trimester gir fostertoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, forsinket kranieforbening) og nyfødtoksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker. (se også pkt 5.3)

Dersom eksponering for angiotensin II-antagonister har funnet sted fra andre trimester, anbefales ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og kranie.

Spedbarn av mødre som har tatt angiotensin II-antagonister bør observeres nøye for hypotensjon (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 Olmetec ved amming, er Olmetec ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Olmetec har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet eller tretthet kan av og til forekomme hos pasienter som får antihypertensiv behandling, noe som kan påvirke reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med Olmetec 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 kreatinkinase (1,3 % mot 0,7 %).

Bivirkningstabell:

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

Følgende terminologi er brukt til 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 Organklassesystem	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*	Ikke kjent
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
	Ryggmerter	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	Vanlige
	Ansiktsødem	Mindre vanlige
	Asteni	Mindre vanlige

	Ubehag	Mindre vanlige
	Letargi	Sjeldne
Undersøkelser	Økte leverenzymer	Vanlige
	Økt blodurea	Vanlige
	Økt blodkreatininkinase	Vanlige
	Økt blodkreatinin	Sjeldne

*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.

Enkelttilfeller av rbdomyolyse er rapportert i tidsmessig tilknytning til inntak av angiotensin II-reseptorantagonister.

Ytterligere informasjon om spesielle grupper

Pediatrik 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 pediatrike pasienter er ikke signifikant forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne.

Eldre (65 år og eldre)

Hos eldre personer 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-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 plasmareninnivåene 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 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 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 placebogrupper 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 placebobehandling (15 pasienter (0,7 %) mot 3 pasienter (0,1 %)), til tross for tilsvarende forekomst av ikke-fatalt slag (14 pasienter (0,6 %) mot 8 pasienter (0,4 %)), ikke-fatalt 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 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 placebogrupper (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 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-fatalt slag 8 (2,8 %) mot 11 (3,9 %) og ikke-fatalt hjerteinfarkt 3 (1,1 %) mot 7 (2,5 %).

Pediatrik populasjon

De antihypertensive effektene av olmesartanmedoksomil i den pediatrike populasjonen ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 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 blandingskohorten). 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 hhv. 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 olmesartanmedoksomilgruppen. Behandlingen var effektiv hos pediatrike 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 % CI -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 portveneblood under absorpsjon fra mave-tarmkanalen.

Verken intakt olmesartanmedoksomil eller intakt sidekjedemedoksomildel er sett i plasma eller eksk्रेter. 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 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 plasma clearance 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). 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

Pediatrik populasjon:

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

Det foreligger ingen farmakokinetisk informasjon for pediatrike personer med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre (65 år og 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. 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).

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 AT_1 -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

MikrokrySTALLINSK cellulose

Laktosemonohydrat

Hydroksypropylcellulose

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Titandioksid (E 171)
Talkum
Hypromellose

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)

Laminert polyamid/ aluminium/polyvinylklorid // aluminium blisterpakning.

Pakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 10x28 filmdrasjerte tabletter.

Pakninger med perforerte endose blisterpakninger med 10, 50 og 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Olmetec 10 mg tabletter: 02-1565

Olmetec 20 mg tabletter: 02-1567

Olmetec 40 mg tabletter: 02-1568

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2003-05-28 / 2007-08-12

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2022