



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Olmetec, filmovertrukne tabletter

**0. D.SP.NR.**  
21701

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Olmetec

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg, 20 mg eller 40 mg olmesartanmedoxomil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Olmetec 10 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 61,6 mg lactosemonohydrat.

Olmetec 20 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 123,2 mg lactosemonohydrat.

Olmetec 40 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 246,4 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Filmovertrukne tabletter

Olmetec 10 og 20 mg tabletter: Hvide, runde, filmovertrukne tabletter med henholdsvis C13 og C14 præget på den ene side.

Olmetec 40 mg tabletter: Hvide, ovale, filmovertrukne tabletter med C15 præget på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Behandling af essentiel hypertension hos voksne.  
Behandling af hypertension hos børn og unge i alderen 6 til 18 år.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

## Dosering

### *Voksne*

Den anbefalede startdosis olmesartanmedoxomil er 10 mg en gang daglig. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kontrolleres tilstrækkeligt ved denne dosis, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til 20 mg en gang daglig, som er den optimale dosis. Dersom yderligere blodtryksreduktion er påkrævet, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til maksimalt 40 mg daglig eller behandlingen suppleres med hydrochlorthiazid.

Olmesartanmedoxomils antihypertensive effekt er tydelig inden for 2 uger fra behandlingen indledes og når sit maksimum cirka 8 uger efter start på behandlingen. Dette bør man være opmærksom på ved overvejelse af dosisændringer for den enkelte patient.

### *Ældre (65 år eller ældre)*

Der vil normalt ikke være behov for dosisregulering hos ældre mennesker (se nedenfor vedrørende dosisrekommandationer til patienter med nedsat nyrefunktion). Hvis dosis skal optitreres til den maksimale daglige dosis på 40 mg, skal patientens blodtryk følges nøje.

### *Nyreinsufficiens*

På grund af begrænset erfaring med større doser til patienter med let til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 20-60 ml/min) er den maksimale dosis til denne patientgruppe 20 mg olmesartanmedoxomil en gang daglig. Anvendelse af olmesartanmedoxomil kan ikke anbefales til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 20 ml/min) på grund af begrænset erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Leverinsufficiens*

Hos patienter med let leverfunktionsnedsættelse er justering af den anbefalede dosering ikke nødvendig. Hos patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse anbefales en initialdosis på 10 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt, og der bør højst gives 20 mg en gang dagligt. Hos patienter med leverinsufficiens, som allerede er i behandling med diuretika og/eller andre antihypertensiva, anbefales nøje monitorering af blodtryk og nyrefunktion. Der savnes erfaringer med olmesartanmedoxomil hos patienter med svær leverinsufficiens, og lægemidlet bør derfor ikke anvendes til denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Olmesartanmedoxomil bør ikke anvendes til patienter med biliær obstruktion (se pkt. 4.3).

### *Pædiatrisk population*

Børn og unge i alderen 6 til 18 år:

Den anbefalede startdosis af olmesartanmedoxomil til børn i alderen 6 til 18 år er 10 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt. Hos børn, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved denne dosis, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til 20 mg en gang dagligt. Hvis yderligere blodtryksreduktion er påkrævet, hos børn, der vejer  $\geq 35$  kg, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til maksimalt 40 mg. Hos børn, der vejer <35 kg, bør den daglige dosis ikke overstige 20 mg.

### *Anden pædiatrisk population*

Olmesartanmedoxomils sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 - 5 år er endnu ikke fastlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Olmesartanmedoxomil bør ikke anvendes til børn under 1 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og manglende data i denne aldersgruppe.

#### Indgivelsesmetode

For at fremme compliancen anbefales det, at Olmetec tabletter tages omtrent på samme tid hver dag, med eller uden fødeindtagelse, for eksempel sammen med morgenmaden. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (f.eks. et glas vand). Tabletten må ikke tygges.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Biliær obstruktion (se pkt. 5.2).

Samtidig brug af Olmetec og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### **Intravaskulær udtømning:**

Symptomatisk hypotension, specielt efter den første dosis, kan forekomme hos patienter, der er volumen- og/eller natriumdepleterede efter kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres inden indgivelse af olmesartanmedoxomil.

#### **Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-aldosteronsystemet:**

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende er afhængige af aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyrelidelse, herunder nyrearteriostenose), har behandling med andre lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, azotaemia, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Muligheden for lignende virkning af angiotensin II-receptorantagonister kan ikke udelukkes.

#### **Renovaskulær hypertension:**

Der er øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriostenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

#### **Nyreinsufficiens og nyretransplantation:**

Når olmesartanmedoxomil anvendes til patienter med nyreinsufficiens, anbefales periodisk monitorering af serumkalium- og kreatininniveauerne. Anvendelse af olmesartanmedoxomil frarådes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (se pkt. 4.2 og 5.2). Der foreligger ingen erfaring med indgivelse af olmesartanmedoxomil til patienter med nylig nyretransplantation eller til patienter med terminal nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

**Leverinsufficiens:**

Der er ingen erfaring hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og anvendelse af olmesartanmedoxomil hos disse patientgrupper må derfor frarådes (se pkt. 4.2 vedrørende dosisbefalinger til patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse).

**Hyperkaliæmi:**

Brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan give hyperkaliæmi.

Risikoen er øget hos ældre mennesker, hos patienter med nyreinsufficiens og hos diabetikere, hos patienter, som samtidig behandles med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet, og/eller hos patienter med tilstødende hændelser. Hos disse patienter kan hyperkaliæmi være fatal.

Før det overvejes, om der skal gives samtidig behandling med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, skal forholdet mellem fordele og risici evalueres, og alternativer bør tages med i overvejelserne (se også nedenfor "Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)").

De væsentligste risikofaktorer for hyperkaliæmi, som bør tages i betragtning, er følgende:

- Diabetes, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år)
- Kombination med et eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og/eller kaliumtilskud. Visse lægemidler eller terapeutiske lægemiddelklasser kan fremprovokere hyperkaliæmi: kaliumholdig salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, nonsteroid antiinflammatoriske midler (inklusive selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunsupprimerende midler såsom ciclosporin eller tacrolimus, trimethoprim).
- Tilstødende hændelser, herunder især dehydrering, akut kardiell dekomposition, metabolisk acidose, forværring af nyrefunktionen, pludselig forværring af nyrens tilstand (f.eks. ved infektionssygdomme), lyse af celler (f.eks. akut iskæmi i ekstremitet, rhabdomyolyse, omfattende traume).

Nøje monitorering af serumkalium hos patienter i risikogruppen anbefales (se pkt 4.5).

**Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)**

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

**Lithium:**

Som ved andre angiotensin II-receptorantagonister må kombination af lithium og olmesartanmedoxomil frarådes (se pkt. 4.5).

**Aorta- eller mitralklapstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:**

Som ved andre vasodilatorer er særlig forsigtighed nødvendig hos patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primær aldosteronisme:**

Patienter med primær aldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Anvendelse af olmesartanmedoxomil kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

**Sprue-lignende enteropati:**

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af svær, kronisk diaré med omfattende vægttab hos patienter, der tager olmesartan i nogle få måneder eller år efter initiering af behandlingen. Det skyldes muligvis en lokaliseret forsinket overfølsomhedsreaktion. Tarmbiopsier hos patienter har ofte påvist villøs atrofi. Hvis en patient får disse symptomer under behandling med olmesartan, og i mangel på andre tilsyneladende ætiologier, skal behandlingen med olmesartan straks seponeres, og må ikke genoptages. Hvis diarré ikke forbedres i løbet af ugen efter seponering, bør yderligere specialist rådgivning (f.eks. en gastroenterolog) overvejes.

**Etniske forskelle:**

Som ved alle andre angiotensin II-receptorantagonister er olmesartanmedoxomils blodtryks-sænkende effekt noget mindre hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter, muligvis på grund af en højere forekomst af lav reninstatus hos den sorte hypertensive population.

**Graviditet:**

Behandling med angiotensin II-antagonister bør ikke indledes under graviditet. Medmindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte behandlingen med angiotensin II-antagonister, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til andre antihypertensiva med en sikkerhedsprofil, der gør dem egnede til brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør behandlingen med angiotensin II-antagonister omgående stoppes, og om nødvendigt indledes anden behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Andet:**

Som ved ethvert antihypertensivmiddel kan et for kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller apopleksi.

Dette lægemiddel indeholder laktose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glucose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

**Andre lægemidlers virkning på olmesartanmedoxomil:***Andre antihypertensiva:*

Olmesartanmedoxomils blodtryks-sænkende effekt kan forstærkes ved samtidig brug af andre antihypertensiva.

*ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor-blokkere eller aliskiren:*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

*Kaliumtilskud og kaliumbesparende diuretika:*

Ud fra erfaringer med brug af andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger, der indeholder kalium, eller andre lægemidler, der kan forhøje serumkalium (f.eks. heparin) medføre forhøjet serumkalium (se pkt. 4.4). Samtidig brug af disse midler må derfor frarådes.

*Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID-præparater):*

NSAID-præparater (inklusive acetylsalicylsyre i døgndoser > 3 g og COX-2-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister kan reagere synergistisk ved at nedsætte glomerulær filtration. Risikoen ved samtidig brug af NSAID-præparater og angiotensin II-antagonister består i akut nyreinsufficiens. Monitorering af nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen anbefales så vel som regelmæssig hydrering af patienten. Endvidere kan samtidig behandling reducere den blodtrykssænkende effekt af angiotensin II-receptorantagonister, hvorved en del af effekten går tabt.

*Anionbytteren colesevelam:*

Ved kombination med colesevelamhydrochlorid reduceres den systemiske eksponering for olmesartan og den maksimale plasmakoncentration af dette lægemiddel, og desuden reduceres t<sub>1/2</sub>. Administration af olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før colesevelamhydrochlorid nedsatte interaktionen mellem disse lægemidler. Det bør overvejes at administrere olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før en dosis colesevelamhydrochlorid (se pkt. 5.2).

*Andre lægemiddelstoffer:*

Efter behandling med et antacidum (aluminiummagnesiumhydroxid) sås en beskedent reduktion i olmesartans biotilgængelighed. Samtidig administration af warfarin og digoxin påvirkede ikke olmesartans farmakokinetik.

**Olmesartanmedoxomils virkning på andre lægemidler:**

*Lithium:*

Reversible stigninger i serumkoncentrationen af lithium og toksicitet er indberettet ved samtidig indgivelse af lithium og angiotensin I-konverteringshæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. Derfor må kombination af olmesartanmedoxomil og lithium frarådes. Hvis en sådan kombination bliver nødvendig, anbefales nøje monitorering af serumlithium.

*Andre lægemiddelstoffer:*

Følgende stoffer er undersøgt i specifikke kliniske studier med raske forsøgspersoner: warfarin, digoxin, et antacidum (magnesiumaluminiumhydroxid), hydrochlorthiazid og pravastatin. Klinisk relevante interaktioner sås ikke, og olmesartanmedoxomil i særdeleshed udviste ingen signifikant virkning på farmakokinetikken eller farmakodynamikken af warfarin eller farmakokinetikken af digoxin.

Olmesartan udviste ingen klinisk relevant hæmmende virkning på *in vitro* cytochrom P450-enzymene 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4, og det havde ingen eller kun minimalt inducerende virkning på cytochrom P450-aktivitet hos rotter. Følgelig blev der ikke udført *in vivo*-interaktionsstudier med kendte cytochrom P450-enzymhæmmere og -induktorer, og der forventes ingen klinisk relevant interaktion mellem olmesartan og lægemidler, der metaboliseres af ovennævnte P450-enzym.

#### **Pædiatrisk population:**

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Det vides ikke, om interaktionerne hos børn svarer til dem hos voksne.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

Angiotensin II-antagonister bør ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af angiotensin II-antagonister er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der foreligger ikke entydig epidemiologisk dokumentation for, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester medfører en risiko for teratogenicitet, men det kan ikke udelukkes, at der foreligger en mindre risiko. *Selv om der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen forbundet med angiotensin II-antagonister, kan der foreligge tilsvarende risici for denne lægemiddelklasse.* Medmindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte behandlingen med angiotensin II-antagonister, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til andre antihypertensiva med en sikkerhedsprofil, der gør dem egnede til brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør behandlingen med angiotensin II-antagonister omgående stoppes, og om nødvendigt indledes anden behandling.

Det er påvist, at eksponering for angiotensin II-antagonister i andet og tredje trimester kan medføre human toksicitet hos fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi). (Se også pkt. 5.3).

I tilfælde af eksponering for angiotensin II-antagonister fra og med graviditetens andet trimester anbefales en ultralydsundersøgelse af nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-antagonister, bør observeres nøje for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

### Amning

Olmesartan udskilles i modermælken hos diegivende rotter, men det vides ikke, om olmesartan udskilles i human modermælk. Da der ikke foreligger oplysninger om brug af Olmetec under amning, bør olmesartan ikke anvendes, og der bør i stedet vælges behandlinger med en mere veldokumenteret sikkerhedsprofil til kvinder, der ammer – specielt når barnet er nyfødt eller for tidligt født.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Olmetec påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed eller træthed kan lejlighedsvis forekomme hos patienter i antihypertensiv behandling, og det kan nedsætte reaktionsevnen.

#### 4.8 Bivirkninger

##### **Resumé af sikkerhedsprofilen:**

De hyppigst indberettede bivirkninger fra behandling med Olmetec er hovedpine (7,7 %), influenzalignende symptomer (4,0 %) og svimmelhed (3,7 %). I placebokontrollerede monoterapistudier var svimmelhed den eneste bivirkning, der var entydigt relateret til behandlingen (med en forekomst på 2,5 % med olmesartanmedoxomil og 0,9 % med placebo). Forekomsten af hypertriglyceridæmi var også lidt højere med olmesartanmedoxomil sammenlignet med placebo (2,0 % versus 1,1 %), og af forhøjet kreatininfosfokinase (1,3 % versus 0,7 %).

##### **Bivirkninger opstillet i tabelform:**

Olmetecs bivirkninger i de kliniske studier, i sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelsen og fra spontane indberetninger er opstillet i tabel 1.

Følgende angivelser er anvendt til at klassificere forekomsten af bivirkninger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppeghed
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypertriglyceridæmi	Almindelig
	Hyperurikæmi	Almindelig
	Hyperkaliæmi	Sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
Øre og labyrint	Vertigo	Ikke almindelig
Hjerte	Angina pectoris	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Bronchitis	Almindelig
	Faryngitis	Almindelig
	Hoste	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Gastroenteritis	Almindelig
	Diarré	Almindelig
	Abdominalmerter	Almindelig
	Kvalme	Almindelig



	Dyspepsi	Almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
	Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4)	Meget sjælden
Lever og galdeveje	Autoimmun hepatitis*	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Eksantem	Ikke almindelig
	Allergisk dermatitis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Pruritus	Ikke almindelig
	Angioneurotisk ødem	Sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Arthritis	Almindelig
	Rygsmærter	Almindelig
	Skeletsmerter	Almindelig
	Myalgi	Ikke almindelig
	Muskelspasme	Sjælden
Nyrer og urinveje	Hæmaturi	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Akut nyresvigt	Sjælden
	Nyreinsufficiens	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter	Almindelig
	Smerter i brystkassen	Almindelig
	Perifert ødem	Almindelig
	Influenzalignende symptomer	Almindelig
	Træthed	Almindelig
	Ansigtødem	Ikke almindelig
	Asteni	Ikke almindelig
	Utilpashed	Ikke almindelig
Letargi	Sjælden	
Undersøgelser	Forhøjede leverenzzymer	Almindelig
	Forhøjet urinstof i blodet	Almindelig
	Forhøjet kreatinkinase i blodet	Almindelig
	Forhøjet serumkreatinin	Sjælden

\*Tilfælde af autoimmun hepatitis med en latenstid på få måneder til år, som var reversible efter seponering af olmesartan, er indberettet efter markedsføring.

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af rhabdomyolyse med tidsmæssigt sammenfald med indtagelse af angiotensin II-receptorantagonister.

*Yderligere oplysninger om særlige populationer:*

*Pædiatrisk population*

Olmesartanmedoxomils sikkerhed blev overvåget hos 361 børn og unge i alderen 1-17 år i to kliniske studier. Typen og sværhedsgraden af bivirkningerne er de samme som hos voksne, men hyppigheden af følgende bivirkninger er større hos børn:

- Epistaxis er en almindelig bivirkning hos børn (dvs.  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), som ikke er rapporteret hos voksne.
- I løbet af det 3 uger lange dobbeltblindede studie næsten fordobledes forekomsten af behandlingsrelateret svimmelhed og hovedpine hos børn i alderen 6-17 år i gruppen med højdosis olmesartanmedoxomil.

Olmesartanmedoxomils samlede sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter er ikke signifikant forskellig fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

#### *Ældre (65 år eller ældre)*

Hos ældre mennesker er forekomsten af hypotension lettere forøget fra sjælden til ikke almindelig.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

#### **4.9 Overdosering**

Der foreligger kun begrænsede informationer vedrørende overdosering hos mennesker. Den mest sandsynlige effekt af overdosering er hypotension. I tilfælde af overdosering bør patienten nøje monitoreres, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Der foreligger ingen informationer vedrørende fjernelse af olmesartan ved dialyse.

#### **4.10 Udlevering**

B

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 09 CA 08. Angiotensin II antagonist, sammensatte.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

##### Virkningsmekanisme/Farmakodynamisk virkning

Olmesartanmedoxomil er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin II-receptorantagonist (AT<sub>1</sub>-blokker). Den forventes at blokere alle angiotensin II-aktiviteter, der formidles af AT<sub>1</sub>-receptoren, uanset angiotensin II's kilde eller syntesevej. Angiotensin II- (AT<sub>1</sub>-) receptorernes selektive antagonisme medfører forhøjede plasmarenin-niveauer og angiotensin I- og II-koncentrationer samt en vis reduktion i plasmaaldosteron-koncentrationerne.

Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og det spiller en væsentlig rolle i patofysiologien for hypertension via AT<sub>1</sub>-receptoren.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Ved hypertension forårsager olmesartanmedoxomil en dosisafhængig langtidsreduktion af det arterielle blodtryk. Der har ikke været tegn på førstedosis hypotension, takyfyksekse ved langtidsbehandling eller tilbagevendende hypertension efter behandlingsophør.

Dosering en gang daglig med olmesartanmedoxomil giver en effektiv og jævn reduktion af blodtrykket over det 24-timers dosisinterval. Dosering en gang daglig gav tilsvarende reduktioner af blodtrykket som dosering to gange daglig med samme totale døgndosis.

Ved vedvarende behandling opnås maksimal reduktion af blodtrykket 8 uger efter indledning af behandlingen, selv om der allerede ses en betragtelig blodtrykssænkning efter 2 ugers behandling. Ved anvendelse sammen med hydrochlorthiazid øges blodtryksreduktionen, og samtidig indgivelse tåles godt.

Effekten af olmesartan på mortalitet og morbiditet kendes endnu ikke.

I ROADMAP-studiet (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) af 4447 patienter med type 2-diabetes, normal albuminuri og mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor blev det undersøgt, om behandling med olmesartan kan forsinke debut af mikroalbuminuri. Under den mediane opfølgningsperiode på 3,2 år fik patienterne enten olmesartan eller placebo som supplement til andre antihypertensiva med undtagelse af ACE-hæmmere eller angiotensin II-antagonister.

Hvad angår det primære endepunkt, har studiet påvist en signifikant risikoreduktion i tid til debut af mikroalbuminuri med olmesartan. Efter justering for forskelle i blodtryk var denne risikoreduktion ikke længere statistisk signifikant. 8,2 % af patienterne (178 af 2160) i olmesartangruppen og 9,8 % (210 af 2139) i placebogruppen udviklede mikroalbuminuri.

Hvad angår de sekundære endepunkter, forekom kardiovaskulære hændelser hos 96 patienter (4,3 %) der fik olmesartan, og hos 94 patienter (4,2 %) der fik placebo. Incidensen af kardiovaskulær mortalitet var højere med olmesartanbehandling i forhold til placebo (15 patienter (0,7 %) vs. 3 patienter (0,1 %)), selv om der sås omtrent samme forekomst af ikke-fatal apopleksi (14 patienter (0,6 %) vs. 8 patienter (0,4 %)), ikke-fatal myokardieinfarkt (17 patienter (0,8 %) vs. 26 patienter (1,2 %)) og ikke-kardiovaskulær mortalitet (11 patienter (0,5 %) vs. 12 patienter (0,5 %)). Der sås et højere antal dødsfald i alt med olmesartan (26 patienter (1,2 %) vs. 15 patienter (0,7 %)), hvilket især skyldtes et større antal fatale kardiovaskulære hændelser.

I ORIENT-studiet (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) blev olmesartans virkninger på renale og kardiovaskulære værdier undersøgt hos 577 randomiserede japanske og kinesiske patienter med type 2-diabetes og åbenbar nefropati. Under en median opfølgningsperiode på 3,1 år fik patienterne enten olmesartan eller placebo som supplement til andre antihypertensiva inklusive ACE-hæmmere.

Det primære sammensatte endepunkt (tid til første hændelse i form af fordobling af serumkreatinin, nyresygdom i terminalstadiet eller død uanset årsag) forekom hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) og 129 patienter i placebogruppen (45,4 %) (HR

0,97 (95 % CI: 0,75 til 1,24); p=0,791). Det sammensatte sekundære kardiovaskulære endepunkt forekom hos 40 patienter behandlet med olmesartan (14,2 %) og 53 patienter behandlet med placebo (18,7 %). Dette sammensatte kardiovaskulære endepunkt omfattede kardiovaskulær død hos 10 (3,5 %) patienter der fik olmesartan, versus 3 (1,1 %) der fik placebo, samlet mortalitet 19 (6,7 %) versus 20 (7,0 %), ikke-fatal apopleksi 8 (2,8 %) versus 11 (3,9 %) og ikke-fatal myokardieinfarkt 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %).

#### Pædiatrisk population

Olmesartanmedoxomils antihypertensive virkning hos den pædiatriske population blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 302 hypertensive patienter i alderen 6-17 år. Studiepopulationen bestod af en kohorte med 112 udelukkende sorte patienter og en korte med 190 patienter af blandede racer, inklusive 38 sorte. Ætiologien af hypertension var hovedsagligt essentiel hypertension (87% af den sorte kohorte og 67% af den blandede kohorte). Patienter, som vejede 20 til <35 kg blev randomiseret til 2,5 mg (lav dosis) eller 20 mg (høj dosis) olmesartanmedoxomil en gang dagligt, og patienter, som vejede  $\geq 35$  kg blev randomiseret til 5 mg (lav dosis) eller 40 mg (høj dosis) olmesartanmedoxomil en gang dagligt. Olmesartanmedoxomil reducerede signifikant både systolisk og diastolisk blodtryk på vægtjusteret dosisafhængig vis. Ved både lave og høje doser olmesartanmedoxomil blev systolisk blodtryk signifikant reduceret med henholdsvis 6,6 og 11,9 mmHg fra *baseline*. Denne effekt blev også observeret i den to ugers randomiserede seponeringsfase, hvor både gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk viste statistisk signifikant *rebound* i placebogruppen sammenlignet med olmesartangruppen. Behandlingen var effektiv hos både pædiatriske patienter med primær og sekundær hypertension. I lighed med den voksne population var blodtryksreduktion mindre hos sorte patienters.

I samme studie fik 59 patienter i alderen 1-5 år, som vejede  $\geq 5$  kg, 0,3 mg/kg olmesartanmedoxomil en gang dagligt i tre uger i en åben fase og blev derefter randomiseret til at få olmesartanmedoxomil eller placebo i en dobbeltblindet fase. I slutningen af uge to i seponeringsfasen var gennemsnitligt systolisk/diastolisk blodtryk ved lavest koncentration 3/3 mmHg lavere i gruppen, der var randomiseret til olmesartanmedoxomil; denne forskel i blodtrykket var ikke statistisk signifikant (95% CI - 2 til 7/-1 til 7).

#### Øvrig information:

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Olmesartanmedoxomil er et prodrug. Det konverteres hurtigt til den farmakologisk aktive metabolit olmesartan af esteraser i tarmslimhinden og i vena portae under absorption fra mavetarmkanalen. Der er ikke påvist intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidekædedel af medoxomil i plasma eller ekskretorer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for olmesartan som tabletformulering var 25,6 %.

Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) af olmesartan nås inden for cirka 2 timer efter peroral indgivelse af olmesartanmedoxomil, og plasmakoncentrationer af olmesartan øges omtrent lineært med stigende perorale enkeltdoser op til cirka 80 mg.

Føde har kun minimal indflydelse på olmesartans biotilgængelighed, og olmesartan kan derfor indtages med eller uden samtidig indtagelse af føde.

Der er ikke observeret klinisk relevante kønsrelaterede forskelle i farmakokinetikken for olmesartan.

Olmesartan binder med høj affinitet til plasmaproteiner (99,7 %), men der er dog ringe sandsynlighed for klinisk signifikante forskydningsinteraktioner mellem olmesartan og andre lægemidler med høj affinitet ved samtidig indtagelse (hvilket bekræftes af manglen på klinisk signifikant interaktion mellem olmesartanmedoxomil og warfarin). Olmesartans binding til blodceller er ubetydelig. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen efter intravenøs indgivelse er lavt (16 – 29 l).

### Biotransformation og elimination

Total plasmaclearance var typisk 1,3 l/h (CV, 19 %), hvilket var relativt langsomt sammenlignet med leverens gennemblødning (ca. 90 l/h). Efter en enkelt oral dosis  $^{14}C$ -mærket olmesartanmedoxomil blev 10 - 16 % af den indgivne radioaktivitet udskilt via urinen (langt størsteparten inden for 24 timer efter dosisindgivelsen), og resten af den genfundne radioaktivitet blev udskilt via fæces. Ud fra den systemiske tilgængelighed på 25,6 % kan det beregnes, at absorberet olmesartan udskilles såvel renalt (ca. 40 %) som hepato-biliært (ca. 60 %). Al genfundet radioaktivitet blev identificeret som olmesartan. Der blev ikke påvist nogen anden signifikant metabolit. Den enterohepatiske recirkulation af olmesartan er minimal. Eftersom en stor del af olmesartan udskilles via galdevejene, er lægemidlet kontraindiceret til patienter med biliær obstruktion (se pkt. 4.3).

Den terminale eliminationshalveringstid for olmesartan varierede mellem 10 og 15 timer efter multipel peroral indgivelse. Steady-state blev nået efter de første få doser, og ingen yderligere akkumulation var evident efter 14 dages gentagen dosering. Renal clearance var cirka 0,5 – 0,7 l/time og var dosisafhængig.

#### Farmakokinetik hos særlige populationer

##### *Pædiatrisk population:*

Olmesartans farmakokinetik blev undersøgt hos pædiatriske hypertensive patienter i alderen 1-16 år. Olmesartans clearance hos pædiatriske patienter justeret for legemsvægt var den samme som hos voksne patienter.

Der foreligger ingen farmakokinetiske oplysninger for pædiatriske forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

##### *Ældre (65 år eller ældre):*

Hvad angår hypertensive patienter, øgedes AUC ved steady-state med ca. 35 % hos ældre mennesker (65-75 år) og med ca. 44 % hos meget ældre mennesker ( $\geq 75$  år) sammenlignet med den yngre aldersgruppe. Dette kan muligvis være delvist relateret til et gennemsnitligt fald i nyrefunktionen hos denne patientgruppe.

##### *Nyreinsufficiens:*

Hos patienter med nyreinsufficiens øgedes AUC ved steady-state med 62 %, 82 % og 179 % hos patienter med henholdsvis let, moderat og alvorlig nyreinsufficiens, sammenlignet med raske kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

##### *Leverinsufficiens:*

Efter enkelt peroral dosisindgivelse var olmesartans AUC-værdier henholdsvis 6 % og 65 % højere hos patienter med let til moderat leverinsufficiens end hos de matchende raske kontrolpersoner. 2 timer efter indgivelse til raske forsøgspersoner, til patienter med lettere nedsat leverfunktion og til patienter med moderat nedsat leverfunktion var den ubundne fraktion af olmesartan henholdsvis 0,26 %, 0,34 % og 0,41 %. Efter gentagne doser hos patienter med moderat leverinsufficiens var olmesartans gennemsnitsværdier for AUC atter ca. 65 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans gennemsnitsværdier for  $C_{\max}$  svarede til værdierne hos raske forsøgspersoner og patienter med nedsat leverfunktion. Olmesartanmedoxomil er ikke evalueret hos patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### **Lægemedelinteraktioner**

##### *Anionbytteren colesevelam:*

Ved samtidig administration af 40 mg olmesartanmedoxomil og 3750 mg colesevelamhydrochlorid til raske forsøgspersoner reduceredes olmesartans  $C_{\max}$  med 28 % og AUC med 39 %. Ved administration af olmesartanmedoxomil 4 timer før colesevelamhydrochlorid var påvirkningen mindre og førte til henholdsvis 4 % reduktion af  $C_{\max}$  og 15 % af AUC. Olmesartans plasmahalveringstid blev reduceret med 50-52 %, uanset om det blev administreret samtidig med eller 4 timer før colesevelamhydrochlorid (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I studier af kronisk toksicitet på rotter og hunde viste olmesartanmedoxomil effekter svarende til andre  $AT_1$ -blokkere og ACE-hæmmere: Forhøjet blodcarbamid (BUN) og kreatinin (gennem funktionelle ændringer i nyrerne på grund af blokering af  $AT_1$ -

receptorer); reduktion af hjertevægt; reduktion af røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit); histologiske indikationer af nyreskader (regenerative læsioner af nyreepitelet, fortykkelse af basalmembranen, tubulær dilatation). Disse bivirkninger forårsaget af olmesartanmedoxomils farmakologiske aktion er også forekommet ved prækliniske studier på andre AT<sub>1</sub>-blokkere og ACE-hæmmere og kan reduceres ved samtidig peroral indgivelse af natriumchlorid.

Hos begge dyrearter observeredes øget plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi i de juxtaglomerulære celler i nyren. Disse ændringer, som er typiske virkninger af klassen af ACE-hæmmere og andre AT<sub>1</sub>-blokkere, synes at være uden klinisk relevans.

Ligesom andre AT<sub>1</sub>-receptorantagonister øgede olmesartanmedoxomil incidensen af kromosombrud i cellekulturer *in vitro*. I flere *in vivo*-forsøg med olmesartanmedoxomil i meget høje perorale doser på op til 2000 mg/kg sås ingen relevant virkning. De samlede data fra omfattende afprøvning for gentoksicitet tyder på, at olmesartan kun har et meget lille genotoksisk potentiale i klinisk brug.

Olmesartanmedoxomil udviste hverken karcinogenicitet hos rotter i et toårigt studie eller hos mus testet i 2 seks måneders karcinogenicitetsstudier med transgene modeller.

Ved reproduktionsstudier udført på rotter påvirkede olmesartanmedoxomil ikke fertiliteten, og der var ingen tegn på teratogen virkning. I lighed med andre angiotensin II-antagonister blev ynglens overlevelse reduceret efter eksponering for olmesartanmedoxomil, og pelvisdilatation af nyren sås efter moderdyrenes eksponering ved slutningen af graviditet og amning. I lighed med andre antihypertensiva viste olmesartanmedoxomil sig at være mere toksisk for drægtige kaniner end for drægtige rotter, men der var dog ingen tegn på føtotoksisk effekt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### *Tabletterne*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Lactosemonohydrat  
Hydroxypropylcellulose  
Lavsstuderet hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearat

#### *Tabletvertræk*

Titandioxid (E 171)  
Talcum  
Hyromellose

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Lamineret polyamid/aluminium/polyvinylchlorid//aluminium blisterpakning.

Pakninger med 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 10x28 filmovertrukne tabletter.

Perforerede enkeltdosis blisterpakninger indeholdende 10, 50 eller 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

**Repræsentant**

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Amagerfælledvej 106, 2. sal

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

Olmotec 10 mg tabletter: 34529

Olmotec 20 mg tabletter: 34530

Olmotec 40 mg tabletter: 34531

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. maj 2003.

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

01. marts 2022