

11. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Olmesartan medoxomil "Krka", filmovertrukne tabletter**

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

29818

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olmesartan medoxomil "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Olmesartan medoxomil "Krka" 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg olmesartanmedoxomil.

Olmesartan medoxomil "Krka" 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg olmesartanmedoxomil.

Olmesartan medoxomil "Krka" 40 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

10 mg: Hver tablet indeholder 57,50 mg lactosemonohydrat.

20 mg: Hver tablet indeholder 115 mg lactosemonohydrat.

40 mg: Hver tablet indeholder 230 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

10 mg: Hvide, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter, mærket med S1 på den ene side af tabletten, diameter 6,5 mm, tykkelse 2,4 mm-3,4 mm.

20 mg: Hvide, runde, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter, mærket med S2 på den ene side af tabletten, diameter 8 mm, tykkelse 3,4 mm-4,5 mm.

40 mg: Hvide, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, mærket med S3 på den ene side af tabletten, dimensioner 13 x 8 mm, tykkelse 4,3 mm-5,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Behandling af hypertension hos børn og unge i alderen fra 6 til 18 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede startdosis af olmesartanmedoxomil er 10 mg en gang daglig. Hos patienter, hvis blodtryk ikke kan reguleres i tilstrækkelig grad med denne dosis, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til 20 mg en gang daglig, som den optimale dosis. Hvis blodtrykket skal sænkes yderligere, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til maksimalt 40 mg daglig, eller der kan tilføjes behandling med hydrochlorthiazid.

Den antihypertensive virkning af olmesartanmedoxomil ses meget tydeligt inden for to uger efter påbegyndt behandling, og den maksimale virkning indtræder ca. otte uger efter påbegyndt behandling. Der skal tages højde for dette, når det overvejes at ændre dosisregimen hos en patient.

*Ældre (65 år eller ældre)*

Det er generelt ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos ældre (de anbefalede doser til patienter med nedsat nyrefunktion kan ses nedenfor). Hvis der er behov for optitrering til den maksimale dosis på 40 mg daglig, skal blodtrykket monitoreres nøje.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den maksimale dosis til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin­clearance på 20-60 ml/min.) er 20 mg olmesartanmedoxomil en gang daglig, da der er begrænset erfaring med højere doser til denne patientgruppe. Det frarådes at bruge olmesartanmedoxomil til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på

< 20 ml/min.), da der kun er begrænset erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere de anbefalede doser hos patienter med let nedsat leverfunktion. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion anbefales der en initialdosis på 10 mg olmesartanmedoxomil en gang daglig, og den maksimale dosis må ikke overstige 20 mg en gang daglig. Det anbefales at monitorere blodtrykket og nyrefunktionen nøje hos patienter med nedsat leverfunktion, som allerede får diuretika og/eller andre antihypertensiva. Det frarådes at bruge Olmesartan medoxomil "Krka" til patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2). Olmesartanmedoxomil må ikke anvendes til patienter med galdeobstruktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Børn og unge fra 6 til 18 år

Den anbefalede startdosis af olmesartanmedoxomil hos børn fra 6 til 18 år er 10 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt. Hos børn, hvis blodtryk ikke kontrolleres tilstrækkeligt ved denne dosis, kan dosis af olmesartanmedoxomil øges til 20 mg en gang dagligt. Hvis der kræves yderligere blodtryksreduktion, kan dosen af olmesartan­medoxomil øges til højst 40 mg hos børn, der vejer > 35 kg. Hos børn, der vejer < 35 kg, må den daglige dosis ikke overstige 20 mg.

Anden pædiatrisk population

Olmesartanmedoxomils sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 til 5 år er endnu ikke klarlagt. Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke laves en anbefalet dosering.

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

Administration

For at fremme kompliance anbefales det at Olmesartan medoxomil "Krka" tages på omtrent samme tidspunkt hver dag med eller uden mad, for eksempel sammen med morgenmaden. Tabletterne skal synkes med en tilstrækkelig mængde væske (f.eks. et glas vand). Tabletten skal synkes hele og 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.

Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).

Galdeobstruktion (se pkt. 5.2).

Samtidig brug af Olmesartan medoxomil "Krka" og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Intravaskulær volumendepletion*

Der kan forekomme symptomatisk hypotension, især efter første dosis, hos patienter med volumen- og/eller natriumdepletion på grund af kraftig diuretisk behandling, saltrestriktion i kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande skal afhjælpes, inden der administreres olmesartanmedoxomil.

*Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet*

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med svært kongestivt hjertesvigt eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er behandling med andre lægemidler, der påvirker dette system, blevet forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Det kan ikke udelukkes, at der forekommer lignende virkninger ved brug af angiotensin II-receptorantagonister.

*Renovaskulær hypertension*

Der er en øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til den eneste fungerende nyre behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

*Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation*

Når olmesartanmedoxomil anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at foretage periodisk kontrol af serumniveauet af kalium og kreatinin. Det frarådes at bruge olmesartanmedoxomil til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/min.) (se pkt. 4.2 og 5.2). Der er ingen erfaring med administration af olmesartanmedoxomil til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation, eller til patienter med terminal nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance < 12 ml/min.).

*Nedsat leverfunktion*

Det frarådes at bruge olmesartanmedoxomil til patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke er erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 4.2 vedrørende dosisanbefalinger til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion).

*Hyperkaliæmi*

Brug af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan forårsage hyperkaliæmi.

Den potentielt fatale risiko er øget hos ældre mennesker, hos patienter med nyreinsufficiens og patienter med diabetes, hos patienter, der samtidigt behandles med andre lægemidler, som kan øge kalium­niveauet, og/eller hos patienter med interkurrente hændelser.

Før det overvejes at administrere samtidig behandling med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, skal forholdet mellem fordele og risici vurderes, og andre alternativer skal overvejes.

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

* Diabetes, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år).
* Kombination med et eller flere andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og/eller kaliumtilskud. Visse lægemidler eller terapeutiske lægemiddelklasser kan fremprovokere hyper­kaliæmi: kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva såsom ciclosporin eller tacrolimus, trimethoprim.
* Interkurrente hændelser, især dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolisk acidose, forværring af nyrefunktionen, pludselig forværring af nyrernes tilstand (f.eks. ved infektionssygdomme) og cellenedbrydning (f.eks. akut ekstremitetsiskæmi, rhabdomyolyse eller større traumer).

Det anbefales at foretage nøje kontrol af serumkalium niveauet hos patienter i risikogruppen (se pkt. 4.5).

*Lithium*

Som det er tilfældet med andre angiotensin II-receptorantagonister, frarådes kombination af lithium og olmesartanmedoxomil (se pkt. 4.5).

*Aorta- eller mitralstenose og hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati*

Som ved brug af andre vasodilatorer, skal der udvises særlig forsigtighed hos patienter, som lider af aorta- eller mitralstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

*Primær aldosteronisme*

Patienter med primær aldosteronisme responderer generelt ikke på antihypertensiva, der virker via hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Derfor frarådes olmesartanmedoxomil til disse patienter.

*Sprue-lignende enteropati*

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af svær, kronisk diarré 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, bør andre ætiologier udelukkes. Det bør overvejes at seponere olmesartanmedoxomil, hvis en anden ætiologi ikke påvises. I tilfælde, hvor symptomerne går over, og der er bekræftet sprue-lignende enteropati ved biopsi, bør behandlingen med olmesartanmedoxomil ikke genoptages.

*Etniske forskelle*

Som med alle andre angiotensin II-receptorantagonister er olmesartanmedoxomils blodtrykssænkende virkning noget mindre hos sorte patienter end hos andre patienter. Dette skyldes muligvis en højere forekomst af lavt reninniveau i den sorte hypertensive population.

*Graviditet*

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA'ere) bør ikke påbegyndes under graviditet. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med AIIRA'ere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRA'ere seponeres omgående, og alternativ behandling eventuelt indledes (se pkt. 4.3 og 4.6).

*Andet*

Som ved alle antihypertensiva kan et kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosterin-systemet (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.

Olmesartan medoxomil "Krka" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Pædiatrisk population:

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Det vides ikke om interaktioner i børn er de samme som hos voksne.

Andre lægemidlers virkning på olmesartanmedoxomil

*Kaliumtilskud og kaliumbesparende diuretika*

På baggrund af erfaringer med brugen af andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-systemet, kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge serumniveauet af kalium (f.eks. heparin), medføre øgede serumniveauer af kalium (se pkt. 4.4). Samtidig brug af disse lægemidler frarådes derfor.

*Andre antihypertensiva*

Olmesartanmedoxomils blodtrykssænkende effekt kan forstærkes ved samtidig brug af andre antihypertensiva.

*Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'ere)*

NSAID'ere (herunder acetylsalicylsyre i doser på > 3 g/dag og COX-2-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister kan virke synergistisk ved at nedsætte den glomerulære filtration. Ved samtidig brug af NSAID'ere og angiotensin II-receptorantagonister er der risiko for akut nyresvigt. Monitorering af nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen og regelmæssig hydrering af patienten anbefales.

Endvidere kan samtidig behandling nedsætte den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister, hvorved en del af virkningen går tabt.

*Det galdesyrebindende stof colesevelam*

Ved kombination med galdesyrebindende stoffer som colesevelamhydrochlorid reduceres den systemiske eksponering og den maksimale plasmakoncentration af olmesartan, og t1/2 reduceres. Administration af olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før colesevelamhydrochlorid nedsætter interaktionen. Det bør overvejes at administrere olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før en dosis colesevelamhydrochlorid (se pkt. 5.2).

*Andre stoffer*

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) blev der observeret en moderat reduktion i olmesartan biotilgængelighed. Samtidig administration med warfarin og digoxin havde ingen effekt på olmesartans farmakokinetik.

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosterin-systemet (RAAS)*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron­systemet (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).

Olmesartanmedoxomils virkning på andre lægemidler

*Lithium*

Der er rapporteret om reversible stigninger i serumkoncentrationerne af lithium og toksicitet ved samtidig administration af lithium og angiotensinkonverterende enzymhæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister. Derfor frarådes kombination af olmesartanmedoxomil og lithium (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination viser sig at være nødvendig, anbefales det at monitorere serumniveauerne af lithium nøje.

*Andre stoffer*

De stoffer, der er blevet undersøgt i specifikke kliniske studier af raske frivillige, omfatter warfarin, digoxin, et antacid (magnesiumaluminiumhydroxid), hydrochlorthiazid og pravastatin. Der blev ikke observeret klinisk relevante interaktioner, og især havde olmesartanmedoxomil ingen signifikant virkning på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik eller på digoxins farmako­kinetik.

Olmesartan medførte ingen klinisk relevant hæmning af cytokrom P450-enzymerne 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 *in vitro* hos mennesker, og det medførte ingen eller kun minimal induktion af cytokrom P450-aktiviteten hos rotter. Derfor er der ikke udført interaktionsstudier *in vivo* med kendte cytokrom P450-enzymhæmmere og ‑induktorer, og der forventes ingen klinisk relevante interaktioner mellem olmesartan og lægemidler, der metaboliseres af ovennævnte cytokrom P450-enzymer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

|  |
| --- |
| Anvendelse af AIIRA’ere frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). AIIRA’ere er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II receptorhæmmere (AIIRA’ere), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Med mindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA’ere seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for AIIRA’ere i andet og tredje trimester inducerer føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for AIIRA’ere har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA’ere, bør observeret omhyggeligt 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 er tilgængelig information vedrørende anvendelse af Olmesartan medoxomil "Krka" under amning, frarådes det at anvende Olmesartan medoxomil "Krka", og andre behandlinger med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under amning foretrækkes, især hvis barnet er nyfødt eller præmaturt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Olmesartan medoxomil "Krka" 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 olmesartanmedoxomil er hovedpine (7,7 %), influenzalignende symptomer (4,0 %) og svimmelhed (3,7 %).

I placebokontrollerede monoterapistudier var den eneste bivirkning, som med sikkerhed var relateret til behandlingen, svimmelhed (en forekomst på 2,5 % ved brug af 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:*

Olmesartanmedoxomils bivirkninger i de kliniske studier, i sikkerhedsstudier efter markedsføringstilladelsen og fra spontane indberetninger er opstillet i tabellen nedenfor.

De er opført efter systemorganklasse og overskrifter med hyppighedsfrekvensen ud fra følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA**  **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| 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 | Bronkitis | Almindelig |
| Faryngitis | Almindelig |
| Hoste | Almindelig |
| Rhinitis | Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Gastroenteritis | Almindelig |
| Diarré | Almindelig |
| Abdominalsmerter | Almindelig |
| Kvalme | Almindelig |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Opkastning | Ikke almindelig |
| Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4) | Meget sjælden |
| Lever og galdeveje | Autoimmun hepatitis\* | Hyppighed 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 |
| Rygsmerter | 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 brystet | Almindelig |
| Perifert ødem | Almindelig |
| Influenza­lignende symptomer | Almindelig |
| Træthed | Almindelig |
| Ansigtsødem | Ikke almindelig |
| Asteni | Ikke almindelig |
| Utilpashed | Ikke almindelig |
| Letargi | Sjælden |
| Undersøgelser | Forhøjede leverenzymer | 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 rabdomyolyse med tidsmæssigt sammenfald med indtagelse af angiotensin II-receptorantagonister.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Hos ældre patienter er forekomsten af hypotension let øget fra sjælden til ikke almindelig.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden af olmesartanmedoxomil har været monitoreret hos 361 børn og unge i alderen 1-17 år i 2 kliniske studier. Selvom arten og sværhedsgraden af bivirkningerne er svarende til de voksnes, er hyppigheden af følgende højere hos børn:

* Næseblod er en almindelig bivirkning hos børn (f.eks. ≥1/100 til <1/10) men er ikke rapporteret hos voksne.
* I et 3 ugers dobbelt-blindet studie var forekomsten af behandlingsrelateret svimmelhed og hovedpine næsten fordoblet hos børn i alderen 6-17 år i den høje olmesartanmedoxomil dosisgruppe.

Den overordnede sikkerhedsprofil af olmesartanmedoxomil hos pædiatriske patienter er ikke signifikant forskellig fra sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner 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 oplysninger om overdosering hos mennesker. Den mest sandsynlige virkning af overdosering er hypotension. I tilfælde af overdosering skal patienten holdes under nøje observation, og behandlingen skal være symptomatisk og understøttende.

Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt olmesartan kan fjernes ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister, usammensatte. ATC-kode: C09CA08.

Virkningsmekanisme

Olmesartanmedoxomil er en potent, peroralt aktiv selektiv angiotensin II-receptor­antagonist (type AT1). Olmesartanmedoxomil forventes at blokere alle virkninger af angiotensin II, der er medieret af AT1-receptoren, uafhængigt af angiotensin IIs kilde eller syntesevej. Selektiv antagonisering af angiotensin II-receptorerne (AT1-receptorerne) medfører en stigning i plasmakoncentrationen af renin og angiotensin I og II og et vist fald i plasmakoncentrationen af aldosteron.

Angiotensin II er renin-angiotensin-aldosteron-systemets primære vasoaktive hormon og spiller en vigtig rolle i patofysiologien ved hypertension via type 1-receptoren (AT1).

Klinisk virkning og sikkerhed

Ved hypertension forårsager olmesartanmedoxomil et dosisafhængigt, langvarigt fald i det arterielle blodtryk. Der er ikke påvist hypotension efter første dosis, takyfylaksi ved langvarig behandling eller tilbage­vendende hypertension efter behandlingsophør.

Dosering med olmesartanmedoxomil en gang daglig giver en effektiv og jævn blodtrykssænkning over dosisintervallet på 24 timer. Ved dosering en gang daglig blev der opnået omtrent samme blodtrykssænkning som ved dosering to gange daglig med den samme samlede daglige dosis.

Ved fortsat behandling opnås den maksimale blodtrykssænkning inden for 8 uger efter initiering af behandling, men allerede efter 2 ugers behandling ses der en betydelig blodtrykssænkende virkning. Ved samtidig brug af hydrochlorthiazid ses der en additiv blodtrykssænkning, og samtidig administration er veltolereret.

Olmesartans virkning 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.

For 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 % (178 af 2160) af patienterne 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-fatalt 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 kendt 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-fatalt myokardieinfarkt 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %).

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 fordelen 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.

*Pædiatrisk population*

Den blodtrykssænkende effekt af olmesartanmedoxomil hos den pædiatriske population har været undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet forsøg hos 302 hypertensive patienter i alderen 6-17 år. Forsøgspopulationen bestod af en sort kohorte på 112 patienter og en kohorte med blandet race på 190 patienter, inklusiv 38 sorte. Årsagen til deres hypertension var overvejende essentiel hypertension (87% af den sorte kohorte og 67 % af den blandede kohorte). Patienter med vægt fra 20-35 kg blev randomiseret til 2,5 mg (lav dosis) eller 20 mg (høj dosis) af olmesartanmedoxomil en gang daglig. Olmesartanmedoxomil reducerede signifikant såvel det systoliske som diastoliske blodtryk ved et vægtjusteret dosis regime. Olmesartanmedoxomil reducerede systolisk blodtryk signifikant med 6.6 og 11.9 mmHg fra baseline ved henholdsvis lav og høj dosis. Denne effekt blev også observeret i den 2 ugers randomiserings seponeringsfase, hvor både median systolisk og diastolisk blodtryk demonstrerede statistisk signifikant rebound i placebo gruppen sammenlignet med olmesartanmedoxomilgruppen. Behandlingen var effektiv i den pædiatriske population med både primær og sekundær hypertension. Som observeret i den voksne population var blodtryks-reduktionen mindre hos de sorte patienter.

I det samme forsøg, modtog 59 patienter i alderen 1-5 år med vægt ≥5 kg 0,3 mg/kg af olmesartan-medoxomil en gang daglig i tre uger i en åben fase og herefter blev de randomiseret til at modtage olmesartanmedoxomil eller placebo i en dobbeltblindet fase. Ved slutningen af anden uge efter seponering var det mediane systoliske/diastoliske blodtryk 3/3 mmHg lavere i den gruppe, der var randomiseret til olmesartanmedoxomil; denne forskel i blodtryk var ikke statistisk signifikant (95 % C.I. -2 to 7/-1 to 7).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Olmesartanmedoxomil er et prodrug. Det omdannes hurtigt til den farmakologisk aktive metabolit, olmesartan, af esteraser i tarmslimhinden og i blodet i vena portae under absorption fra mave-tarmkanalen.

Der er ikke påvist intakt olmesartanmedoxomil eller intakte sidekæder af medoxomil-delen i plasma eller ekskreter. Den gennemsnitlige absolutte biotil­gængelighed af olmesartan som tabletformulering var 25,6 %.

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (Cmax) af olmesartan nås inden for ca. to timer efter peroral dosering med olmesartanmedoxomil, og plasmakoncentrationen af olmesartan stiger omtrent lineært med stigende perorale enkeltdoser på op til ca. 80 mg.

Fødeindtagelse har kun en minimal virkning på olmesartans biotilgængelighed, og olmesartanmedoxomil kan derfor administreres sammen med eller uafhængigt af mad.

Der er ikke observeret klinisk relevante kønsrelaterede forskelle i olmesartans farmakokinetik.

Olmesartan har en høj plasmaproteinbinding (99,7 %), men der er dog ringe sandsynlighed for klinisk signifikante forskydningsinteraktioner mellem olmesartan og andre lægemidler med høj binding 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/t (CV, 19 %), hvilket var relativt langsomt sammenlignet med leverens gennemblødning (ca. 90 l/t). Efter en enkelt oral dosis 14C-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 galdeobstruktion (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/t og var dosisuafhængig.

Farmakokinetik hos særlige populationer

*Ældre mennesker* *(65* *år eller ældre):*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

Efter enkelt oral administration var olmesartans AUC-værdier henholdsvis 6 % og 65 % højere hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion end hos tilsvarende 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 nedsat leverfunktion var olmesartans gennemsnitsværdier for AUC igen ca. 65 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans gennemsnits­værdier for Cmax svarede til værdierne hos raske forsøgspersoner og patienter med nedsat leverfunktion. Olmesartan­medoxomil er ikke evalueret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4).

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken for olmesartan blev undersøgt hos pædiatriske hypertensive patienter i alderen 1 til 16 år. Clearence for olmesartan hos pædiatriske patienter var sammenlignelig med voksne og justeret i henhold til vægt.

Der er ingen farmakokinetisk information tilgængelig hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

Lægemiddelinteraktioner

*Det galdesyrebindende stof colesevelam*

Ved samtidig administration af 40 mg olmesartanmedoxomil og 3750 mg colesevelam­hydrochlorid til raske forsøgspersoner reduceredes olmesartans Cmax med 28 % og AUC med 39 %. Ved administration af olmesartanmedoxomil 4 timer før colesevelam­hydrochlorid var påvirkningen mindre og førte til henholdsvis 4 % reduktion af Cmax 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studier af kronisk toksicitet hos rotter og hunde viste olmesartanmedoxomil virkninger svarende til andre AT1-blokkere og ACE-hæmmere: forhøjet blodurinstof (BUN) og kreatinin (gennem funktionelle ændringer i nyrerne på grund af blokering af AT1-receptorer); reduktion af hjertevægt; reduktion af røde blodcelleparametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit); histologiske indikationer af nyreskader (regenerative læsioner af nyreepitelet, fortykkelse af basalmembranen, tubulær dilatation). Disse bivirkninger forårsaget af olmesartanmedoxomils farmakologiske effekt er også forekommet ved prækliniske studier med andre AT1-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 AT1-blokkere, synes at være uden klinisk relevans.

Ligesom andre AT1-receptorantagonister øgede olmesartanmedoxomil incidensen af kromosombrud i cellekulturer *in vitro*. I flere *in vivo*-studier med olmesartanmedoxomil i meget høje perorale doser på op til 2000 mg/kg sås ingen relevant virkning. De samlede data fra omfattende afprøvning for genotoksicitet tyder på, at det er meget usandsynligt at olmesartan udviser genotoksisk potentiale ved klinisk brug.

Olmesartanmedoxomil var ikke karcinogent hos hverken 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 afkommets 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 virkning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Lav-substitueret hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Titandioxid

Talcum

Macrogol 3000

Poly (vinylalkohol)

**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**

Blister (OPA/Alu/PVC-folie, Alu-folie-uigennemsigtig).

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter i en æske.

Tabletbeholder (HDPE-uigennemsigtig), plastskruelåg (PP) med tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 100 filmovertrukne tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 56065

20 mg: 56066

40 mg: 56067

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. oktober 2022