

1. LEGEMIDLETS NAVN

Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg tablett, filmdrasjerte
Olmetec Comp 20 mg/25 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg tablett, filmdrasjert:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg olmesartanmedoksomil og 12,5 mg hydroklortiazid.
Olmetec Comp 20 mg/25 mg tablett, filmdrasjert:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg olmesartanmedoksomil og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg tablett, filmdrasjerte:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 110,7 mg laktosemonohydrat.
Olmetec Plus 20 mg/25 mg tablett, filmdrasjerte:
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 98,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg tablett, filmdrasjerte:
Rødgule, runde, filmdrasjerte tablett på 8,5 mm med C22 preget på en side.

Olmetec Comp 20 mg/25 mg tablett, filmdrasjerte:
Lyserrøde, runde, filmdrasjerte tablett på 8,5 mm med C24 preget på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Den faste doserte kombinasjonen er indisert til voksne pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med olmesartanmedoksomil alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Olmetec Comp skal ikke brukes som innledende behandling, men hos pasienter med blodtrykk som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med 20 mg olmesartanmedoksomil alene. Olmetec Comp gis en gang daglig, med eller uten mat.

Hvis klinisk forsvarlig, kan direkte bytte fra monoterapi med 20 mg olmesartanmedoksomil til fastdosekombinasjonen vurderes. Det må tas hensyn til at olmesartanmedoksomils antihypertensive effekt er maksimal ca. 8 uker etter behandlingsstart (se pkt. 5.1). Dosetitrering av enkeltkomponentene anbefales.

20 mg olmesartanmedoksomil/12,5 mg hydroklortiazid kan gis til pasienter med blodtrykk som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med optimal monoterapi med 20 mg olmesartanmedoksomil alene.

20 mg olmesartanmedoksomil/25 mg hydroklortiazid kan gis til pasienter med blodtrykk som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med 20 mg olmesartanmedoksomil/12,5 mg hydroklortiazid.

Eldre (65 år eller eldre)

Hos eldre personer anbefales samme dosering av kombinasjonen som hos voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Når Olmetec Comp gis til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-60 ml/min), anbefales regelmessig kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.4). Olmetec Comp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Olmotec Comp skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4, 5.2). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales en startdose på 10 mg olmesartanmedoksomil en 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.

Olmotec Comp skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 5.2), kolestase eller obstruksjoner i galleveiene (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Olmetec Comp hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tabletten skal svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Tabletten skal ikke tygges og skal tas til samme tid hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor andre sulfonamidderivater (da hydroklortiazid er et sulfonamidderivat).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi, hyponatremi og symptomatisk hyperurikemi.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon, kolestase og obstruktive lidelser i galleveiene.

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

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

Andre tilstander med stimulering av reninangiotensinaldosteronsystemet:

Hos pasienter der vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig er avhengige av aktiviteten i reninangiotensinaldosteronsystemet (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.

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 reninangiotensinaldosteronsystemet.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon:

Olmetec Comp skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 30 ml/min, < 60 ml/min), men hos slike pasienter bør Olmetec Comp gis med forsiktighet, og regelmessig kontroll av serumkalium-, kreatinin- og urinsyrenivåer anbefales. Tiaziddiuretikarelatert azotemi kan oppstå hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom det påvises progressiv nyrefunksjonsnedsettelse, kreves en grundig revurdering av behandlingen og eventuelt seponering av diuretikabehandling. Det er ingen erfaring med administrasjon av Olmetec Comp til pasienter med nylig nyretransplantasjon.

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

Nedsatt leverfunksjon:

Det er ingen erfaring med olmesartanmedoksomil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Videre kan små endringer i væske- og elektrolyttbalanse under tiazidbehandling utløse leverkoma hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom. Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Bruk av Olmetec Comp hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kolestase og galleveisobstruksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3, 5.2).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrof kardiomyopati:

Som med andre vasodilatorer er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primær aldosteronisme:

Pasienter med primær aldosteronisme responderer vanligvis ikke på antihypertensiva som virker gjennom hemming av reninangiotensinsystemet. Derfor anbefales ikke bruk av Olmetec Comp hos slike pasienter.

Stoffskifte- og endokrine effekter:

Tiazidbehandling kan redusere glukosetoleranse. Hos diabetespasienter kan dosejustering av insulin eller orale hypoglykemika være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan manifesteres ved tiazidbehandling.

Økte kolesterol- og triglyseridnivåer er kjente bivirkninger forbundet med tiaziddiuretikabehandling. Hyperurikemi kan oppstå eller urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttubalanse:

Som hos enhver pasient som får diuretikabehandling, bør regelmessig bestemmelse av serumelektrolytter foretas med egnede intervaller.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttubalanse (inkludert hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varsel tegn for væske- eller elektrolyttubalanse er munntørhet, tørste, svakhet, letargi, døsighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast (se pkt. 4.8).

Faren for hypokalemi er størst hos pasienter med leverkirrhose, hos pasienter med kraftig diurese, hos pasienter med utilstrekkelig oralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5). Motsatt, som følge av antagonisme på angiotensin II-reseptorer (AT₁) via olmesartanmedoksimilkomponenten i Olmetec Comp, kan hyperkalemi oppstå, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. God kontroll av serumkalium anbefales hos risikopasienter. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger og andre legemidler som kan øke serumkaliumnivåer (f.eks. heparin) bør gis med forsiktighet samtidig med Olmetec Comp (se pkt. 4.5).

Det er ingen holdepunkter for at olmesartanmedoksimil vil redusere eller hindre diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis lett og ikke behandlingskrevende.

Tiazider kan redusere urinutskillelse av kalsium og gi en tilbakevendende lett økning av serumkalsium i fravær av kjente forstyrrelser i kalsiumstoffsiftet. Hyperkalsemi kan tyde på skjult hyperparatyreose. Tiazider bør seponeres før test av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelse av magnesium, som kan gi hypomagnesemi.

Utvanningshyponatremi kan forekomme hos ødematøse pasienter i varmt vær.

Litium:

Som med andre legemidler med angiotensin II-reseptorantagonister og tiazid i kombinasjon, anbefales ikke samtidig administrasjon av Olmetec Comp og litium (se pkt. 4.5).

Sprue-liknende enteropati:

I svært sjeldne tilfeller er alvorlig, kronisk diaré med betydelig vekt tap 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.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom:

Hydroklortiazid, et sulfonamid, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Ikke-melanom hudkreft:

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ). Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet:

Svært sjeldne tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Ved lungeødem utvikles dette vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Innsettende symptomer inkluderer dyspné, feber, nedsatt lungefunksjon og hypotensjon. Dersom diagnosen ARDS mistenkes, skal Olmetec Comp seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Etniske forskjeller:

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

Dopingtester:

Hydroklortiazid i dette legemidlet kan gi et positivt analyseresultat i dopingtester.

Graviditet:

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

Annet:

Ved generell arteriosklerose, hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk cerebrovaskulær lidelse, er det alltid fare for at kraftig blodtryksreduksjon kan gi hjerteinfarkt eller slag.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid kan oppstå hos pasienter med eller uten allergi eller bronkialastma i anamnesen, men er mer sannsynlige hos pasienter med slik anamnese.

Forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika.

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**Mulige interaksjoner relatert til både olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid:*****Samtidig bruk som ikke anbefales***

Litium:

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere, og i sjeldne tilfeller angiotensin II-reseptorantagonister. I tillegg reduserer tiazider nyreclearance av litium, og faren for litiumtoksisitet kan dermed øke. Derfor anbefales ikke samtidig bruk av Olmetec Comp og litium (se pkt. 4.4). Hvis bruk av kombinasjonen viser seg nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivåene.

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Baklofen:

Forsterkning av antihypertensiv effekt kan forekomme.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler:

NSAIDs (dvs. acetylsalisylsyre (> 3 g/døgn), COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs) kan redusere den antihypertensive effekten av tiaziddiuretika og angiotensin II-reseptorantagonister. Hos visse pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre personer med nedsatt nyrefunksjon) kan samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister og legemidler som hemmer cyklooksygenase gi ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet, spesielt hos eldre personer. Pasienter bør være godt hydrert, og det bør vurderes å kontrollere nyrefunksjon etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Samtidig bruk som krever oppmerksomhet

Amifostin:

Forsterkning av antihypertensiv effekt kan forekomme.

Andre antihypertensiva:

Den blodtrykkssenkende effekten til Olmetec Comp kan øke ved samtidig bruk av andre antihypertensiva.

Alkohol, barbiturater, narkotika og antidepressiva:

Forsterkning av ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

Mulige interaksjoner relatert til olmesartanmedoksomil:

Samtidig bruk som ikke anbefales

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).

Legemidler som påvirker kaliumnivåer:

Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensinsystemet kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger med kalium eller andre legemidler som kan øke serumkaliumnivåer (f.eks. heparin, ACE-hemmere) medføre økt serumkalium (se pkt. 4.4). Hvis legemidler som påvirker kaliumnivåer skal foreskrives i kombinasjon med Olmetec Comp, anbefales kontroll av plasmanivåer av kalium.

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).

Ytterligere informasjon

Etter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroksid) ble det observert en liten reduksjon i olmesartans biotilgjengelighet.

Olmesartanmedoksomil hadde ingen signifikant effekt på warfarins farmakokinetikk eller farmakodynamikk eller på digoksins farmakokinetikk.

Samtidig administrasjon av olmesartanmedoksomil og pravastatin hadde ingen klinisk relevante effekter på noen av komponentenes farmakokinetikk hos friske forsøkspersoner.

Olmesartan hadde ingen klinisk relevante hemmende effekter på de humane cytokrom P450-enzymene 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 in vitro, og ingen eller minimale induserende effekter på cytokrom P450-aktiviteter hos rotter. Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner mellom olmesartan og legemidler som metaboliseres via cytokrom P450-enzymene over.

Mulige interaksjoner relatert til hydroklortiazid:

Samtidig bruk som ikke anbefales

Legemidler som påvirker kaliumnivåer:

Hydroklortiazids kaliumtømmende effekt (se pkt. 4.4) kan forsterkes ved samtidig administrasjon av andre legemidler forbundet med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G natrium eller salisylsyrederivater). Slik samtidig bruk anbefales derfor ikke.

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Kalsiumsalter:

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsiumnivåer som følge av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd må foreskrives, bør serumkalsiumnivåer kontrolleres og kalsiumdosen justeres deretter.

Kolestyramin- og kolestipolresiner:

Absorpsjon av hydroklortiazid reduseres i nærvær av anioniske ionebytterresiner.

Digitalisglykosider:

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan bidra til å utløse digitalisinduserte hjertearytmier.

Legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser:

Regelmessig kontroll av serumkalium og EKG anbefales når Olmetec Comp gis sammen med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider og antiarytmika) og følgende legemidler som induserer torsades de pointes (ventrikulær takykardi) (inkludert noen antiarytmika), da hypokalemi disponerer for torsades de pointes:

- Klasse Ia antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Visse antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin IV).

Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin):

Effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan forsterkes av hydroklortiazid.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden):

Økt biotilgjengelighet av tiaziddiuretika på grunn av redusert gastrointestinal motilitet og ventrikkeltømmingshastighet.

Antidiabetika (orale midler og insulin):

Behandling med et tiazid kan påvirke glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetikumet kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Metformin:

Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av faren for melkesyreacidose induisert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoxid:

Den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoxid kan økes av tiazider.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):

Pressoraminers effekt kan reduseres.

Legemidler som brukes i behandling av gikt (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol):

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig da hydroklortiazid kan øke nivået av serumurinsyre. Doseøkninger for probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administrasjon av tiazid kan øke forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Amantadin:

Tiazider kan øke faren for bivirkninger forårsaket av amantadin.

Cytotoksiske midler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat):

Tiazider kan redusere nyreutskillelsen av cytotoksiske legemidler og forsterke deres myelosuppressive effekter.

Salisylater:

Ved høye doser av salisylater kan hydroklortiazid øke salisylaters toksiske effekt på sentralnervesystemet.

Metyldopa:

Det har vært isolerte rapporter om hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Ciklosporin:

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke faren for hyperurikemi og giktkomplikasjoner.

Tetrasykliner:

Samtidig bruk av tetrasykliner og tiazider øker faren for tetracyklininduserte urinstofføkninger. Denne interaksjonen gjelder sannsynligvis ikke doksyklin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet (se pkt. 4.3)

Som følge av effektene av enkeltkomponentene i dette kombinasjonspreparatet på graviditet, er bruk av Olmetec Comp ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av Olmetec Comp kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Olmesartanmedoksomil:

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes.

Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker, se også punkt 5.3.

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid:

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid under graviditet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige.

Hydroklortiazid passerer placenta. Ut fra hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i andre og tredje trimester redusere foster-placentaperfusjon og medføre gulsott, elektrolyttforstyrrelser og trombocytopeni hos fostre og nyfødte.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av fare for redusert plasmavolum og placentahypoperfusjon, uten noen gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne situasjoner hvor annen behandling ikke kan brukes.

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for Olmetec Comp i andre eller tredje trimester av graviditeten.

Amming

Olmestartanmedoksomil:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Olmetec Comp ved amming, er Olmetec Comp 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.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk. Tiazider i høye doser som medfører intens diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Olmetec Comp ved amming er ikke anbefalt. Hvis Olmetec Comp brukes ved amming bør dosen holdes så lav som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Olmestec Comp har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hos pasienter som får antihypertensiv behandling kan det av og til forekomme svimmelhet eller tretthet, som kan påvirke reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med Olmetec Comp er hodepine (2,9 %), svimmelhet (1,9 %) og tretthet (1,0 %).

Hydroklortiazid kan medføre eller øke væsketap som kan gi elektrolyttubalanse (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med 1155 pasienter behandlet med olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid-kombinasjoner i doser på 20/12,5 mg eller 20/25 mg og 466 pasienter behandlet med placebo i perioder på inntil 21 måneder, var samlet frekvens av bivirkninger med olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid kombinasjonsbehandling tilsvarende som med placebo. Avbrudd på grunn av bivirkninger var også tilsvarende for olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid 20/12,5 mg - 20/25 mg (2 %) og placebo (3 %). Frekvensen av bivirkninger med olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid totalt i forhold til placebo viste seg å være uavhengig av alder (<65 år versus ≥ 65 år), kjønn og rase, selv om frekvensen av svimmelhet var noe økt hos pasienter over 75 år.

I tillegg er sikkerheten til Olmetec Comp som høydosekombinasjon undersøkt i kliniske studier med 3709 pasienter som fikk olmesartanmedoksomil i kombinasjon med hydroklortiazid i dosestyrkene 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg.

Bivirkninger av Olmetec Comp fra kliniske studier, sikkerhetsstudier etter markedsføring og spontanrapportering er oppsummert i tabellen under, sammen med bivirkninger av enkeltkomponentene olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid basert på disse substansenes kjente sikkerhetsprofil.

Følgende terminologi er brukt for å klassifisere forkomsten av bivirkninger: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasser	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmetec Comp	Olmesartan	HCTZ
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sialadenitt			Sjeldne
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)			Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Aplastisk anemi			Sjeldne
	Benmargshemming			Sjeldne
	Hemolytisk anemi			Sjeldne
	Leukopeni			Sjeldne
	Nøytropeni/ Agranulocytose			Sjeldne
	Trombocytopeni		Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi			Mindre vanlige
	Glukosuri			Vanlige
	Hyperkalsemi			Vanlige
	Hyperkolesterolemi	Mindre vanlige		Svært vanlige
	Hyperglykemi			Vanlige
	Hyperkalemi		Sjeldne	
	Hypertriglyseridemi	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
	Hypokloremi			Vanlige
	Hypokloremisk alkalose			Svært sjeldne
	Hypokalemi			Vanlige

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmetec Comp	Olmesartan	HCTZ
	Hypomagnesemi			Vanlige
	Hyponatremi			Vanlige
	Hyperamylasemi			Vanlige
Psykiatriske lidelser	Apati			Sjeldne
	Depresjon			Sjeldne
	Rastløshet			Sjeldne
	Søvnforstyrrelser			Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Forvirringstilstand			Vanlige
	Kramper			Sjeldne
	Bevissthetsforstyrrelser (som besvimelse)	Sjeldne		
	Svimmelhet/ørhet	Vanlige	Vanlige	Vanlige
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	Sjeldne
	Tap av appetitt			Mindre vanlige
	Parestesi			Sjeldne
	Postural svimmelhet	Mindre vanlige		
	Søvnighet	Mindre vanlige		
	Synkope	Mindre vanlige		
	Øyesykdommer	Nedsatt tåreproduksjon		
Forbigående tåkesyn				Sjeldne
Forverring av underliggende myopi				Mindre vanlige
Akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom,				Ikke kjent
Koroidal effusjon				Ikke kjent
Xantopsi				Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hjertesykdommer	Angina pectoris		Mindre vanlige	
	Hjertearytmier			Sjeldne
	Palpitasjon	Mindre vanlige		
Karsykdommer	Emboli			Sjeldne
	Hypotensjon	Mindre vanlige	Sjeldne	
	Nekrotiserende angiitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)			Sjeldne
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige		Mindre vanlige
	Trombose			Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkitt		Vanlige	
	Hoste	Mindre vanlige	Vanlige	
	Dyspné			Sjeldne
	Interstitiell pneumoni			Sjeldne
	Faryngitt		Vanlige	
	Lungeødem			Sjeldne

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmetec Comp	Olmesartan	HCTZ
	Respirasjonsbesvær			Mindre vanlige
	Rhinitt		Vanlige	
	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Forstoppelse			Vanlige
	Diaré	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Dyspepsi	Mindre vanlige	Vanlige	
	Mageirritasjon			Vanlige
	Gastroenteritt		Vanlige	
	Meteorisme			Vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Pankreatitt			Sjeldne
	Paralytisk ileus			Svært sjeldne
	Oppkast	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sprue-liknende enteropati (se pkt. 4.4)			Svært sjeldne	
Sykdommer i lever og galleveier	Akutt kolecystitt			Sjeldne
	Gulsott (intrahepatisk kolestatisk ikterus)			Sjeldne
	Autoimmun hepatitt*		Ikke kjent	
Hud- og underhudssykdommer	Allergisk dermatitt		Mindre vanlige	
	Anafylaktiske hudreaksjoner			Sjeldne
	Angionevrotisk ødem	Sjeldne	Sjeldne	
	Kutan lupus erythematodes-lignende reaksjoner			Sjeldne
	Eksem	Mindre vanlige		
	Erytem			Mindre vanlige
	Eksantem		Mindre vanlige	
	Lysfølsomhetsreaksjoner			Mindre vanlige
	Kløe		Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Purpura			Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Reaktivering av kutan lupus erythematodes			Sjeldne
	Toksisk epidermal nekrolyse			Sjeldne
Urticaria	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige		
	Artritt		Vanlige	
	Ryggsmerter	Mindre vanlige	Vanlige	

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmetec Comp	Olmesartan	HCTZ
	Muskelspasmer	Mindre vanlige	Sjeldne	
	Muskelsvakhet			Sjeldne
	Myalgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
	Smerter i ekstremiteter	Mindre vanlige		
	Parese			Sjeldne
	Skjelettsmerter		Vanlige	
Sykdommer i nyre og urinveier	Akutt nyresvikt	Sjeldne	Sjeldne	
	Hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	
	Interstitiell nefritt			Sjeldne
	Nyreinsuffisiens		Sjeldne	
	Nyrefunksjonsforstyrrelser			Sjeldne
	Urinveisinfeksjon		Vanlige	
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer	Erekttil dysfunksjon	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlige	Mindre vanlige	
	Brystmerter	Vanlige	Vanlige	
	Ansiktsødem		Mindre vanlige	
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	
	Feber			Sjeldne
	Influensaliknende symptomer		Vanlige	
	Letargi		Sjeldne	
	Generell sykdomsfølelse	Sjeldne	Mindre vanlige	
	Smerter		Vanlige	
	Perifert ødem	Vanlige	Vanlige	
	Svakhet	Mindre vanlige		
Undersøkelser	Alaninaminotransferase økt	Mindre vanlige		
	Aspartataminotransferase økt	Mindre vanlige		
	Blodkalsium økt	Mindre vanlige		
	Blodkreatinin økt	Mindre vanlige	Sjeldne	Vanlige
	Blodkreatininkinase økt		Vanlige	
	Blodglukose økt	Mindre vanlige		
	Blodhematokrit redusert	Sjeldne		
	Blodhemoglobin redusert	Sjeldne		
	Blodlipider økt	Mindre vanlige		
	Blodkalium redusert	Mindre vanlige		
	Blodkalium økt	Mindre vanlige		
	Blodurea økt	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Blodureanitrogen økt	Sjeldne		

MedDRA Organklassesytem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmetec Comp	Olmesartan	HCTZ
	Blodurinsyre økt	Sjeldne		
	Gammaglutamyltransferase økt	Mindre vanlige		
	Leverenzymer økt		Vanlige	

*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.

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

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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

Det foreligger ingen spesifikk informasjon angående effekter eller behandling av overdosering med Olmetec Comp. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Behandlingen avhenger av tid fra inntak og symptomenes alvorlighetsgrad. Foreslåtte tiltak er provosering av oppkast og/eller ventrikkelskylling. Medisinsk kull kan være gunstig ved behandling av overdosering. Serumelektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Ved hypotensjon bør pasienten legges ned og raskt gis salt- og væskeerstatning.

De mest sannsynlige manifestasjonene av olmesartanmedoksomil overdosering forventes å være hypotensjon og takykardi, men bradykardi kan også forekomme. Overdosering med hydroklortiazid er forbundet med elektrolyttap (hypokalemi, hypokloremi) og dehydrering som følge av kraftig diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdosering er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan gi muskelspasm og/eller forsterke hjertearytmier forbundet med samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Det foreligger ikke informasjon angående dialyserbarheten til olmesartan og hydroklortiazid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA08

Virkningsmekanisme/Farmakodynamiske effekter

Olmetec Comp er en kombinasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist, olmesartanmedoksomil, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse stoffene har en additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykk i større grad enn hver komponent alene. Dosering en gang daglig med Olmetec Comp gir effektiv og jevn blodtrykksreduksjon i doseintervallet på 24 timer.

Olmesartanmedoksomil er en oralt aktiv, selektiv angiotensin II-reseptor (type AT₁)-antagonist. Angiotensin II er det primære vasoaktive hormonet i reninangiotensinaldosteronsystemet, og spiller en

signifikant rolle i patofysiologien ved hypertensjon. Effektene til angiotensin II omfatter vasokonstriksjon, stimulering av syntese og frisetting av aldosteron, hjertestimulering og renal reabsorpsjon av natrium. Olmesartan blokkerer de vasokonstriktoriske og aldosteronutskillende effektene til angiotensin II ved å blokkere dets binding til AT₁-reseptoren i vev, inkludert glatt karmuskulatur og binyrene. Olmesartans virkning er uavhengig av syntesekilde og -vei for angiotensin II. Olmesartans 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.

Ved hypertensjon forårsaker olmesartanmedoksimil en doseavhengig, langvarig reduksjon i det arterielle blodtrykket. Det er ikke sett tegn på førstedose-hypotensjon, takyfyklasi ved langtidsbehandling eller "rebound"-hypertensjon etter brå seponering av behandling.

Dosering en gang daglig med olmesartanmedoksimil gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon i doseintervallet på 24 timer. Dosering en gang daglig ga samme blodtrykksreduksjon som dosering to ganger daglig med samme totale døgndose.

Ved kontinuerlig behandling oppnås maksimal blodtrykksreduksjon innen 8 uker etter behandlingsstart, selv om en betydelig del av den blodtrykkssenkende virkningen allerede observeres etter 2 ukers behandling.

Olmesartanmedoksimils effekt 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-fatal slag (14 pasienter (0,6 %) mot 8 pasienter (0,4 %)), ikke-fatal 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-fatal slag 8 (2,8 %) mot 11 (3,9 %) og ikke-fatal hjerteinfarkt 3 (1,1 %) mot 7 (2,5 %).

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak tiaziddiuretikas antihypertensive effekt er ikke helt kjent. Tiazider påvirker nyretubulære mekanismer for elektrolyttreabsorpsjon, og øker direkte utskillelse av natrium og klorid ca like mye. Hydroklortiazids diuretiske virkning reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktivitet og øker aldosteronutskillelse, med påfølgende økt kalium- og bikarbonattap via urin og redusert serumkalium. Renin-aldosteronforbindelsen medieres av angiotensin II, og samtidig administrasjon av en angiotensin II-reseptorantagonist kan derfor reversere kaliumtapet forbundet med tiaziddiuretika. Med hydroklortiazid starter diurese etter ca 2 timer, med maksimal effekt ca 4 timer etter dosering, og effekten varer i ca 6-12 timer.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid monoterapi reduserer faren for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kombinasjonen av olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid gir additive blodtrykksreduksjoner som vanligvis øker med dosen av hver komponent. I poolede placebokontrollerte studier ga administrasjon av kombinasjonene 20/12,5 mg og 20/25 mg olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid gjennomsnittlige placebo-subtraherte systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på det laveste på henholdsvis 12/7 mmHg og 16/9 mmHg. Alder og kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på behandlingsrespons ved olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid kombinasjonsbehandling.

Administrasjon av 12,5 mg og 25 mg hydroklortiazid til pasienter utilstrekkelig kontrollert med olmesartanmedoksomil 20 mg monoterapi, ga ytterligere reduksjoner i 24 timers systolisk/diastolisk blodtrykk, målt ved ambulerende blodtrykksovervåking, på henholdsvis 7/5 mmHg og 12/7 mmHg, i forhold til utgangspunktet ved olmesartanmedoksomil monoterapi. Målt konvensjonelt var ytterligere gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner på det laveste i forhold til utgangspunktet, henholdsvis 11/10 mmHg og 16/11 mmHg.

Effektiviteten til olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid kombinasjonsbehandling vedvarte ved langtidsbehandling (ett år). Seponering av olmesartanmedoksomilbehandling, med eller uten samtidig hydroklortiazidbehandling, ga ikke "rebound"-hypertensjon. Effektene av olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid fastdosekombinasjon av på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er ukjente.

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.

Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\ 000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Olmesartanmedoksomil:

Olmesartanmedoksomil er et "prodrug". Det omdannes raskt til den farmakologisk aktive metabolitten, olmesartan, av esteraser i tarmslimhinnene og i portveneblod under absorpsjon fra mave-tarmkanalen. Intakt olmesartanmedoksomil eller intakt sidekjedemedoksomiddel er ikke påvist i plasma eller ekskretter. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av olmesartan fra en tablettformulering var 25,6 %.

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

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

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

Olmesartan bindes i høy grad (99,7 %) til plasmaproteiner, men det er liten fare for klinisk signifikante fortrenningsinteraksjoner mellom olmesartan og andre sterkt proteinbundne virkestoffer 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).

Hydroklortiazid:

Etter oral administrasjon av olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid i kombinasjon, var median tid til maksimal konsentrasjon av hydroklortiazid 1,5-2 timer etter dosering. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma, og dets tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,83-1,14 liter/kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Olmesartanmedoksomil:

Total plasmaclearance av olmesartan var typisk 1,3 liter/time (CV, 19%) og var relativt langsam sammenlignet med blodgjennomstrømningen i lever (ca 90 liter/time). Etter en oral enkeltdose med ^{14}C -merket olmesartanmedoksomil ble 10-16 % av administrert radioaktivitet utskilt i urinen (hoveddelen innen 24 timer etter doseadministrasjon), og resterende del av gjenfunnet radioaktivitet ble utskilt i fæces. Med utgangspunkt i en systemisk tilgjengelighet på 25,6 %, kan det beregnes at

absorbert olmesartan fjernes ved både nyreutskillelse (ca 40 %) og hepatobiliær utskillelse (ca 60 %). All gjenfunnet radioaktivitet ble identifisert som olmesartan. Ingen andre signifikante metabolitter ble påvist. Enterohepatisk resirkulering av olmesartan er minimal. Da en stor andel av olmesartan utskilles via galleveiene, er bruk hos pasienter med obstruksjoner i galleveiene kontraindisert (se pkt. 4.3).

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

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid metaboliseres ikke hos mennesker og utskilles nesten i sin helhet som uendret virkestoff i urin. Ca 60 % av en oral dose elimineres som uendret virkestoff innen 48 timer. Nyreclearance er ca 250-300 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for hydroklortiazid er 10-15 timer.

Olmotec Comp

Hydroklortiazids biotilgjengelighet reduseres med ca. 20 % når det gis samtidig med olmesartanmedoksomil, men denne reduksjonen har ikke klinisk relevans. Olmesartans kinetikk påvirkes ikke av samtidig bruk av hydroklortiazid.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Eldre (65 år eller eldre):

Hos hypertensive pasienter var olmesartans AUC ved "steady state" økt med ca 35 % hos eldre personer (65-75 år) og med ca. 44 % hos svært gamle personer (≥ 75 år) sammenlignet med den yngre aldersgruppen (se pkt. 4.2). Begrensede data indikerer at hydroklortiazids systemiske clearance reduseres hos både friske og hypertensive eldre personer i forhold til unge friske forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var olmesartans 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). Hydroklortiazids halveringstid er forlenget hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon:

Etter en enkel oral administrasjon var olmesartans AUC-verdier 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). Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke hydroklortiazids farmakokinetikk signifikant.

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

Det toksiske potensialet til olmesartanmedoksomil/hydroklortiazidkombinasjoner ble vurdert i toksisitetstester ved gjentatt oral dosering i inntil 6 måneder hos rotter og hunder. Som for enkeltsubstansene og andre legemidler i denne gruppen var kombinasjonens toksikologiske hovedmålorgan nyrene. Kombinasjonen olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid ga funksjonelle nyreforandringer (økt serumureanitrogen og serumkreatinin). Høye doser ga tubulær degenerasjon og regenerasjon i nyrene hos rotter og hunder, sannsynligvis via en endring av nyrehemodynamikk (reduisert nyreperfusjon som følge av hypotensjon med tubulær hypoksi og tubulær celledegenerasjon). I tillegg ga kombinasjonen olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid et fall i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin og hematokritt) og redusert hjertevekt hos rotter. Disse effektene er også observert med andre AT₁-reseptorantagonister og med ACE-hemmere, og de synes å være induisert av den farmakologiske virkningen av høye doser av olmesartanmedoksomil og synes ikke å være relevante for mennesker ved anbefalte terapeutiske doser.

Gentoksisitetsstudier med kombinasjonen olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid samt enkeltkomponentene har ikke vist tegn på klinisk relevant gentoksisk aktivitet.

Det karsinogene potensialet til en kombinasjon av olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid ble ikke undersøkt da det ikke var holdepunkter for relevante karsinogene effekter hos de to enkeltkomponentene ved klinisk bruk.

Det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos mus eller rotter behandlet med olmesartanmedoksomil/hydroklortiazidkombinasjoner. Som forventet med denne legemiddelgruppen ble fostertoksisitet observert hos rotter, sett som signifikant redusert fostervekt, behandlet med olmesartanmedoksomil/hydroklortiazidkombinasjoner under drektighet (se pkt. 4.3, 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktosemonohydrat
Hyprolose, lavsubstituert
Hyprolose
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Talkum
Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av laminert polyamid/aluminium/polyvinylklorid /aluminium.

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

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

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
D-81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg: 05-3517

Olmetec Comp 20 mg/25 mg: 05-3518

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.06.2006

Dato for siste fornyelse: 12.05.2011

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2022