

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
Olmetec Comp 40 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett:  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg olmesartanmedoksomil og 12,5 mg hydroklortiazid.

Olmetec Comp 40 mg/25 mg filmdrasjert tablett:  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg olmesartanmedoksomil og 25 mg hydroklortiazid.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter:  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 233,9 mg laktosemonohydrat.

Olmetec Comp 40 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter:  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 221,4 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter:  
Rødgule, ovale, filmdrasjerte tabletter på 15 x 7 mm med C23 preget på en side.

Olmetec Comp 40 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter:  
Lyserøde, ovale, filmdrasjerte tabletter på 15 x 7 mm med C25 preget på en side.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Fastdosekombinasjonene 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er indisert til voksne pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med 40 mg olmesartanmedoksomil alene.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt dose av Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg eller 40 mg/25 mg er 1 tablett daglig.

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg kan gis til pasienter med blodtrykk som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med 40 mg olmesartanmedoksomil alene.

Olmetec Comp 40 mg/25 mg kan gis til pasienter med blodtrykk som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg fastdosekombinasjon.

Av praktiske hensyn kan pasienter som får olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid i separate tabletter bytte til Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg eller 40 mg/25 mg tabletter med de samme komponentdosene.

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg kan tas med eller uten mat.

#### *Eldre (65 år eller eldre)*

Hos eldre personer anbefales samme dosering av kombinasjonen som hos voksne. Blodtrykket bør følges opp nøye.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Olmetec Comp er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min).

Maksimaldosen av olmesartanmedoksomil hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – 60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoksomil en gang daglig, grunnet begrenset erfaring med høyere doser hos denne pasientgruppen, og regelmessig kontroll anbefales. Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er derfor kontraindisert ved alle stadier av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4, 5.2). Tett oppfølging av blodtrykk og nyrefunksjon anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som får diuretika og/eller andre antihypertensiva.

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales en startdose på 10 mg olmesartanmedoksomil en gang daglig, og maksimaldosen bør ikke overskride 20 mg en gang daglig. Det foreligger ingen erfaring med olmesartanmedoksomil hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg skal derfor ikke brukes hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 5.2), eller ved kolestase eller obstruksjoner i galleveiene (se pkt. 4.3).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Tablettene skal ikke tygges og bør 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).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4. og 5.2).

Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi, hyponatremi og symptomatisk hyperurikemi.

Moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, kolestase og obstruktive lidelser i galleveiene (se pkt. 5.2).

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 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### **Intravaskulært væsketap:**

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

##### **Andre tilstander med stimulering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet:**

Hos pasienter der vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig er avhengige av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller underliggende nyrelidelser, inkludert nyrearteriestenose), har behandling med 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 renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

##### **Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplantasjon:**

Olmotec Comp skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

Maksimaldosen av olmesartanmedoksomil hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – 60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoksomil en gang daglig, men hos slike pasienter bør Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg 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.

Olmotec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er derfor kontraindisert ved alle stadier av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Det er ingen erfaring med administrasjon av Olmetec Comp til pasienter som nylig har gjennomgått 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. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er maksimaldosen 20 mg olmesartanmedoksomil. Videre kan små endringer i væske- og elektrolyttbalanse under tiazidbehandling utløse leverkoma hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom. Bruk av Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, kolestase og galleveisobstruksjon er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3, 5.2). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

**Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrof kardiomyopati:**

Som med andre vasodilatorer er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk 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 urinsyre gikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

**Elektrolyttubalanse:**

Som hos enhver pasient som får diuretikabehandling, bør regelmessig kontroll 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 munntørret, 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 levercirrhose, 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 (AT<sub>1</sub>) via olmesartan-medoksomil-komponenten 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 olmesartanmedoksomil vil redusere eller hindre diuretikainduisert hyponatremi. Kloridmangel er vanligvis mild og ikke behandlingskrevende.

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

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

Utvanningshyponatremi kan forekomme hos ødematøse pasienter i varmt vær.

**Litium:**

Som med andre angiotensin II-reseptorantagonister, 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 legemidler med angiotensin II-reseptorantagonister er den blodtrykksenkende effekten til Olmetec Comp 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 angiotensin II-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 angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Annet:**

Som med alle antihypertensiva kan kraftig blodtrykksreduksjon hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller iskemisk cerebrovaskulær lidelse 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 kombinasjonen Olmetec Comp:**

###### ***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 (for eksempel 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 kontroll av denne.

###### ***Samtidig bruk som krever oppmerksomhet***

###### *Amifostin:*

Forsterkning av antihypertensiv effekt kan forekomme.

###### *Andre antihypertensiva:*

Den blodtrykksenkende 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 ventrikkeløstømmingshastighet.

*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 indusert 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. cyklofosfamid, 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 enkelte 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 tetrasyklininduserte urinstofføkninger. Denne interaksjonen gjelder sannsynligvis ikke doksosyklin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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). Olmetec Comp er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (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). Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (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 økning i risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av angiotensin II-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 angiotensin II-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, bør alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (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 angiotensin II-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-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:

#### *Olmesartanmedoksomil:*

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.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

#### *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 eller bruke maskiner**

Olmotec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet eller tretthet, som kan svekke reaksjonsevnen, kan av og til forekomme hos pasienter som får antihypertensiv behandling.

#### **4.8 Bivirkninger**

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er hodepine (2,9 %), svimmelhet (1,9 %) og fatigue (1,0 %).

Hydroklortiazid kan forårsake eller forverre væsketap, som kan medføre elektrolyttubalanse (se pkt. 4.4).

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

Bivirkninger rapportert med fastdosekombinasjonen av olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid i de lavere dosestyrkene 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg er også mulige bivirkninger med Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg.

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

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

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmotec Comp	Olmesartan	HCTZ
Infeksiøse og parasittære sykdommerctions and infestations	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
	Anoreksi			Mindre vanlige

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmetec Comp	Olmesartan	HCTZ
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	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
	Hypomagnesemi			Vanlige
	Hyponatremi			Vanlige
	Hyperamylasemi			Vanlige
Psykiatriske lidelser	Apati			Sjeldne
	Depresjon			Sjeldne
	Rastløshet			Sjeldne
	Søvnforstyrrelser			Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Forvirringstilstand			Vanlige
	Kramper			Sjeldne
	Bevissthetsforstyrrelser (som bevissthetstap)	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	Redusert tåreproduksjon			Sjeldne
	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
	Palpitasjoner	Mindre vanlige		
Karsykdommer	Embolisme			Sjeldne
	Hypotensjon	Mindre vanlige	Sjeldne	

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmotec Comp	Olmesartan	HCTZ
	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
	Respirasjonsbesvær			Mindre vanlige
	Rhinit		Vanlige	
Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			Svært sjeldne	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalmerter	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 kolestasisk ikterus)			Sjeldne
	Autoimmun hepatitt*		Ikke kjent	
Hud- og underhudssykdommer	Allergisk dermatitt		Mindre vanlige	
	Anafylaktiske hudreaksjoner			Sjeldne
	Angionevrotisk ødem	Sjeldne	Sjeldne	
	Kutan lupus erythematodes- liknende 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	

MedDRA Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmotec Comp	Olmesartan	HCTZ
	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	
	Muskelspasme	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	
	Nyredysfunksjon			Sjeldne
	Urinveisinfeksjon		Vanlige	
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer	Erektile 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
	Influenسالiknende 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
	Blodkreatinkinase økt		Vanlige	
	Blodglukose økt	Mindre vanlige		
	Blodhematokrit redusert	Sjeldne		
	Blodhemoglobin redusert	Sjeldne		

MedDRA Organklasser	Bivirkninger	Frekvens		
		Olmotec Comp	Olmesartan	HCTZ
	Blodlipider økt	Mindre vanlige		
	Blodkalium redusert	Mindre vanlige		
	Blodkalium økt	Mindre vanlige		
	Blodurea økt	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
	Blodureanitrogen økt	Sjeldne		
	Blodurinsyre økt	Sjeldne		
	Gammaglutamyltransferase økt	Mindre vanlige		
	Leverenzzymer 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](http://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 i ryggleie og raskt gis salt- og væskeerstatning.

De mest sannsynlige manifestasjonene av olmesartanmedoksomiloverdosering forventes å være hypotensjon og takykardi, men bradykardi kan også forekomme. Overdosering med hydroklortiazid er forbundet med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi) og dehydrering som følge av kraftig diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdosering er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan gi muskelspasme 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: C09D A08.

#### 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 AT<sub>1</sub>)-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 AT<sub>1</sub>-reseptoren i vev, inkludert glatt muskulatur og binyrene. Olmesartans virkning er uavhengig av syntesekilde og -vei for angiotensin II. Olmesartans selektive antagonismen overfor angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-reseptorer fører til økninger i plasmareninnivåene og angiotensin I og II-konsentrasjonene, og noe reduksjon i aldosteronkonsentrasjonene i plasma.

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

Dosering en gang daglig med olmesartanmedoksomil gir en effektiv og jevn blodtrykksreduksjon i doseintervallet på 24 timer. Dosering en gang daglig ga liknende 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 blodtrykksenkende virkningen allerede observeres etter 2 ukers behandling.

Olmesartanmedoksomils 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 placebogruppen utviklet mikroalbuminuri.

For de sekundære endepunktene forekom kardiovaskulære hendelser hos 96 pasienter (4,3 %) med olmesartan og hos 94 pasienter (4,2 %) med placebo. Insidensen av kardiovaskulær mortalitet var høyere med 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 placebogruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 til 1,24),  $p=0,791$ ). Det sammensatte sekundære kardiovaskulære endepunktet forekom hos 40 olmesartanbehandlede pasienter (14,2 %) og 53 placebobehandlede pasienter (18,7 %). Dette sammensatte kardiovaskulære endepunktet omfattet kardiovaskulært dødsfall hos 10 (3,5 %) pasienter som fikk olmesartan mot 3 (1,1 %) som fikk placebo, totalmortalitet 19 (6,7 %) mot 20 (7,0 %), ikke-fatalt slag 8 (2,8 %) mot 11 (3,9 %) og ikke-fatalt hjerteinfarkt 3 (1,1 %) mot 7 (2,5 %).

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 tendere til å 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 blodtryksreduksjoner som vanligvis øker med dosen av hver komponent.

I sammenslåtte placebokontrollerte studier ga administrasjon av kombinasjonene 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid gjennomsnittlige placebo-subtraherte systoliske/diastoliske blodtryksreduksjoner på det laveste på henholdsvis 12/7 mmHg og 16/9 mmHg.

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 olmesartanmedoksomil monoterapi. Ytterligere gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtryksreduksjoner på det laveste i forhold til utgangspunktet, var henholdsvis 11/10 mmHg og 16/11 mmHg.

Effekten til olmesartanmedoksomil/hydroklortiazid kombinasjonsbehandling vedvarte ved langtidsbehandling (ett år). Seponering av olmesartanmedoksomilbehandling, med eller uten samtidig hydroklortiazidbehandling, ga ikke "rebound"-hypertensjon.

Fastdosekombinasjonene av Olmesartanmedoksomil og hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg ble undersøkt i tre kliniske studier med 1482 hypertensive pasienter.

En dobbeltblindet studie ved essensiell hypertensjon vurderte effekt av Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg kombinasjonsbehandling versus olmesartanmedoksomil monoterapi (Olmetec) 40 mg med gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtryksreduksjon som primær effektparameter. Systolisk/diastolisk blodtrykk ble redusert med 31,9/18,9 mmHg i kombinasjonsgruppen sammenlignet med 26,5/15,8 i monoterapigruppen ( $p<0,0001$ ) etter 8 ukers behandling.

I en dobbeltblindet, men ikke-kontrollert, andre fase av denne studien ga opptitrering av ikke-respondere fra olmesartanmedoksomil monoterapi (Olmetec) 40 mg til Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg og fra Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg til Olmetec Comp 40 mg/25 mg, ytterligere relevant systolisk/diastolisk blodtryksfall. Dette bekrefter at opptitrering er en klinisk gunstig måte å bedre blodtrykkskontroll på.

En annen dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie vurderte effekt av å legge til hydroklortiazid ved behandling av pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert etter 8 ukers behandling med Olmetec 40 mg. Pasientene fortsatte med Olmetec 40 mg eller fikk i tillegg hydroklortiazid 12,5mg eller 25mg i ytterligere 8 uker. En fjerde gruppe ble randomisert til Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg.

Tillegg av hydroklortiazid 12,5 mg eller 25 mg medførte en ytterligere systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) og 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med Olmetec 40 mg alene.

En sammenligning av pasienter som fikk Olmetec Comp 20 mg/12,5 mg og pasienter som fikk 40 mg/12,5 mg viste en statistisk signifikant forskjell i systolisk blodtryksreduksjon på 2,6 mmHg i favør av den høyeste dosekombinasjonen ( $p=0,0255$ ), mens det for diastolisk blodtryksreduksjon ble observert en forskjell på 0,9 mmHg. Ambulatorisk blodtryksmåling (ABPM) basert på gjennomsnittlige endringer i diastolisk og systolisk blodtrykk over 24 timer, på dagtid og natt, bekreftet resultatene fra konvensjonelle blodtryksmålinger.

En annen dobbeltblindet, randomisert studie sammenlignet effekten av en kombinasjonsbehandling med Olmetec Comp 20 mg/25 mg og Olmetec Comp 40 mg/25 mg hos pasienter med utilstrekkelig kontrollert blodtrykk etter 8 ukers behandling med Olmetec 40 mg.

Etter 8 ukers kombinasjonsbehandling var systolisk/diastolisk blodtrykk signifikant redusert sammenlignet med utgangspunktet, med 17,1/10,5 mmHg i Olmetec Comp 20 mg/25 mg-gruppen og 17,4/11,2 mmHg i Olmetec Comp 40 mg/25 mg-gruppen. Forskjellen mellom behandlingsgruppene var ikke statistisk signifikant ved bruk av konvensjonell blodtryksmåling, noe som kan forklares ut fra den kjente, flate doseresponseeffekten av angiotensin II-reseptorantagonister som olmesartanmedoksomil.

Det ble imidlertid observert en klinisk relevant og statistisk signifikant forskjell i favør av Olmetec Comp 40 mg/25 mg sammenlignet med Olmetec Comp 20 mg/25 mg, i gjennomsnittlig ABPM over 24 timer, på dagtid og natt for både systolisk og diastolisk blodtrykk.

Den antihypertensive effekten til Olmetec Comp var lik, uavhengig av alder, kjønn og diabetesstatus.

#### 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 langsom sammenlignet med blodgjennomstrømningen i lever (ca 90 liter/time). Etter en oral enkeltdose med  $^{14}\text{C}$ -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 få 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 ( $\geq 75$  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, 4.3, 4.4).

Maksimaldosen av olmesartanmedoksomil hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – 60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoksomil en gang daglig. Bruk av olmesartanmedoksomil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) er ikke anbefalt.

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.

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales en startdose på 10 mg olmesartanmedoksomil en gang daglig, og maksimaldosen bør ikke overskride 20 mg en gang daglig. Olmesartanmedoksomil er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3, 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 (redusert 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  $AT_1$ -reseptorantagonister og med ACE-hemmere, og de synes å være induert 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, ved behandling 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 (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

### **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 28, 56, 98 og 10x28 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
D-81379 München  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Olmetec Comp 40 mg/12,5 mg: 08-6469

Olmetec Comp 40 mg/25 mg: 08-6470

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.06.2010

Dato for siste fornyelse: 20.01.2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

01.03.2022