



PRODUKTRESUMÉ

for

Olmotec Plus, filmovertrukne tabletter 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg

0. D.SP.NR.
22953

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Olmotec Plus

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg olmesartanmedoxomil og 12,5 mg hydrochlorthiazid

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg olmesartanmedoxomil og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 110,7 mg lactosemonohydrat.

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 98,2 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter: Rødgule, runde, filmovertrukne tabletter 8,5 mm mærket med C22 på den ene side.

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmovertrukne tabletter: Lyserøde, runde, filmovertrukne tabletter 8,5 mm mærket med C24 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Behandling af essentiel hypertension.

Den fast doserede kombination er indiceret til voksne patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med olmesartanmedoxomil alene.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Olmetec Plus er ikke beregnet til indledende behandling, men til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med 20 mg olmesartanmedoxomil alene. Olmetec Plus administreres 1 gang daglig med eller uden fødeindtagelse.

Hvis det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi med 20 mg olmesartanmedoxomil til den faste kombination, idet der tages højde for, at den maksimale antihypertensive virkning af olmesartanmedoxomil indtræffer ca. 8 uger efter indledning af behandlingen (se pkt. 5.1). Det anbefales at titrere dosis af de enkelte komponenter:

20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydrochlorthiazid er egnet til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med den optimale monoterapi med olmesartanmedoxomil 20 mg alene.

20 mg olmesartanmedoxomil/25 mg hydrochlorthiazid er egnet til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med 20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydrochlorthiazid.

Ældre (65 år eller ældre)

Til ældre mennesker anbefales samme dosering af kombinationen som til voksne.

Nedsat nyrefunktion

Når Olmetec Plus gives til patienter med mild til moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance på 30-60 ml/min), tilrådes periodisk kontrol af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). Olmetec Plus er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Olmetec Plus bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Til patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse anbefales en startdosis på 10 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt, og den maksimale dosis bør ikke overstige 20 mg en gang dagligt. Det anbefales at monitorere blodtryk og nyrefunktion nøje hos patienter med nedsat leverfunktion, der får diuretika og/eller andre antihypertensiva. Der er ingen erfaring med anvendelse af olmesartanmedoxomil til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Olmetec Plus bør ikke anvendes til patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.3 og 5.2), kolestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Olmetec Plus's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Tabletten bør synkes med tilstrækkelig væske (f.eks. et glas vand). Tabletten må ikke tygges og bør tages på samme tidspunkt hver dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer, over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1) eller over for andre sulfonamidderivater (hydrochlorthiazid hører til lægemiddelgruppen af sulfonamider).

Alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Refraktorisk hypokaliæmi, hypercalcæmi, hyponatriæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, kolestase og obstruktiv galdevejslidelse.

I graviditetens 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intravaskulær volumendepletering:

Især efter første dosis kan der opstå symptomatisk hypotension hos patienter, som er i væske- og/eller saltunderskud efter intensiv diuretikabehandling, saltfattig diæt, diaré eller opkastninger. Sådanne tilstande bør afhjælpes før administration af Olmetec Plus.

Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-aldosteronsystemet:

Hos patienter, hvis kardonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), er behandling med lægemidler, der påvirker dette system, sat i forbindelse med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt.

Renovaskulær hypertension:

Hvis patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, indebærer det en øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion/nyretransplantation:

Olmotec Plus bør ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med mild til moderat nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance ≥30 ml/min, <60 ml/min). Olmetec Plus bør dog administreres med forsigtighed til denne patientgruppe, og periodisk kontrol af serum-kalium, kreatinin og urinsyre anbefales. Azotæmi kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion ved brug af thiaziddiuretika. Ved påvisning af progredierende nyreinsufficiens skal behandlingen nøje

revurderes, og seponering af diuretikum bør overvejes. Der savnes erfaring med administration af Olmetec Plus til patienter med nylig nyretransplantation.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

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

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

Nedsat leverfunktion:

Der er aktuelt ingen erfaring med olmesartanmedoxomil hos patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse. Endvidere kan mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen under thiazidbehandling udløse coma hepaticum hos patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom. Forsigtighed tilrådes derfor, når Olmetec Plus gives til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Olmetec Plus er kontraindiceret til patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse, kolestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

Aorta- og mitralstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati:

Som for andre vasodilatorer bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter med aorta- eller mitralstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Primær aldosteronisme:

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, som virker ved at hæmme renin-angiotensinsystemet. Olmetec Plus kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Metaboliske og endokrine virkninger:

Thiazidbehandling kan nedsætte glukosetolerancen, og hos diabetikere kan der opstå behov for at justere doseringen af insulin eller perorale antidiabetika (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan blive manifesteret under thiazidbehandling.

Stigning i kolesterol og triglycerider er kendte bivirkninger af thiaziddiuretika. Hos nogle patienter i thiazidbehandling kan der opstå hyperurikæmi eller decideret urinsyreigt.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen:

Som hos alle patienter i diuretika-behandling skal der foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter med passende intervaller.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (herunder hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose). Forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen viser sig som mundtørhed, tørst, svækkelse, apati, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og mavetarmforstyrrelser såsom kvalme og opkastninger (se pkt. 4.8).

Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrose, patienter, der oplever hurtig diurese, patienter med utilstrækkelig elektrolytindtagelse per os samt hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiske hormoner (se pkt. 4.5). Omvendt kan der på grund af antagonisme ved angiotensin II-receptorerne (AT₁), som skyldes lægemidlets indhold af olmesartanmedoxomil, forekomme hyperkaliæmi, især ved nedsat nyrefunktion og/eller hjerteinsufficiens, og diabetes mellitus. Patienter i risikogruppen bør have passende kontrol af serum-kalium.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan forhøje serumkalium (f.eks. heparin), og Olmetec Plus (se pkt. 4.5).

Det er ikke påvist, at olmesartanmedoxomil nedsætter eller forebygger hyponatriæmi, som skyldes diuretika. Der kan forekomme tilfælde af chloridmangel, som sædvanligvis er milde og ikke behandlingskrævende.

Thiazider kan nedsætte urinudskillelsen af calcium og forårsage intermitterende og let forhøjet serum-calcium hos patienter uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Hypercalcæmi kan være tegn på okkult hyperparathyroidisme, og thiazider skal seponeres før kontrol af parathyroideafunktionen.

Thiazider har vist sig at forhøje urinudskillelsen af magnesium, hvilket kan give hypomagnesiæmi.

Hos ødematøse patienter kan der forekomme fortyndingshyponatriæmi i varmt vejr.

Lithium:

Som for andre lægemidler, der indeholder en kombination af angiotensin II-receptor-antagonister og thiazid, kan samtidig administration af Olmetec Plus og lithium ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Sprue-lignende enteropati:

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

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom:

Hydrochlorthiazid, et sulfonamid, kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, akut forbigående myopi og akut snærvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snærvinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snærvinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller antibiotika i anamnesen.

Non-melanom hudkræft:

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet:

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Olmetec Plus seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Etniske forskelle:

Som for alle andre angiotensin II-receptorantagonister er den blodtryks-sænkende virkning af olmesartanmedoxomil noget mindre hos sorte end hos ikke-sorte patienter, muligvis på grund af en højere prævalens af tilstande med lave reninværdier hos den sorte population med hypertension.

Dopingtest:

Lægemidlets indhold af hydrochlorthiazid kan give positivt resultat i en dopingtest.

Graviditet:

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bør ikke indledes under graviditet. Med mindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister, bør patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil, vedrørende brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister omgående seponeres, og om nødvendigt indledes anden egnet behandling efter behov (se pkt. 4.3 og 4.6).

Andet:

Generelt foreligger der ved arteriosklerose hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom altid en risiko for, at et voldsomt blodtryksfald kan føre til myokardieinfarkt eller apopleksi.

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid hos patienter med eller uden allergi eller astmatisk bronkitis i anamnesen, men sandsynligheden er større hos patienter med disse lidelser.

Der er indberettet forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiazider.

Lægemidlet indeholder lactose, og patienter med de sjældne arvelige lidelser galactose-intolerans, lactasemangel (som det kendes hos samer) og glucose- og galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle interaktioner, der knytter sig til både olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid:

Samtidig brug anbefales ikke

Lithium:

Reversible stigninger i serum-lithium og toksicitet er indberettet i forbindelse med samtidig administration af lithium og angiotensinkonverterende enzymhæmmere samt i sjældne tilfælde angiotensin II-receptorantagonister. Endvidere, den renale clearance af lithium nedsættes af thiazider, hvorved der er risiko for øget lithiumtoksicitet. Kombineret brug af Olmetec Plus og lithium kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis det bliver nødvendigt at anvende kombinationen, anbefales omhyggelig overvågning af serum-lithium.

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Baclofen:

Den antihypertensive virkning kan blive forstærket.

Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID-præparater):

NSAID-præparater (dvs. acetylsalicylsyre (> 3 g/dag, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan reducere den antihypertensive virkning af thiaziddiuretika og angiotensin II-receptorantagonister.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre mennesker med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af angiotensin II-receptorantagonister og midler, der hæmmer cyclooxygenase, medføre en yderligere forringelse af nyrefunktionen, inklusive mulighed for nyresvigt, men dette vil dog sædvanligvis være reversibelt. Kombinationen bør derfor anvendes med forsigtighed, især til ældre mennesker. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydreret, og kontrol af nyrefunktionen bør overvejes efter indledning af den samtidige behandling og med mellemrum derefter.

Samtidig anvendelse, som der skal tages højde for

Amifostin:

Den antihypertensive virkning kan blive forstærket.

Andre antihypertensive midler:

Samtidig brug af andre antihypertensiva kan muligvis forstærke den blodtryksænkende virkning af Olmetec Plus.

Alkohol, barbiturater, opioidanalgetika eller antidepressiva:

Forstærkelse af ortostatisk hypotension kan forekomme.

Mulige interaktioner, der knytter sig til olmesartanmedoxomil:

Samtidig brug anbefales ikke

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

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

Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet:

Erfaringer med brug af andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensinsystemet, har vist, at samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan forhøje serum-kalium (f.eks. heparin og ACE-hæmmere), kan give forhøjet serum-kalium (se pkt. 4.4). Hvis lægemidler, der påvirker kaliumniveauet, ordineres i kombination med Olmetec Plus, tilrådes kontrol af plasmakoncentrationen af kalium.

Anionbytteren colesevelam:

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

Yderligere oplysninger

Efter behandling med et antacidum (aluminiummagnesiumhydroxid) sås en beskedent reduktion i olmesartans biotilgængelighed.

Olmesartanmedoxomil havde ingen signifikant virkning på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik eller digoxins farmakokinetik.

Hos raske forsøgspersoner havde samtidig administration af olmesartanmedoxomil og pravastatin ingen klinisk relevant virkning på de to stoffers farmakokinetik.

Olmesartan udøvede ingen klinisk relevant hæmning af de humane cytochrom P450-enzymene 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 *in vitro* og ingen eller kun minimal inducerende virkning på cytochrom P450-aktivitet hos rotter. Der forventes ingen klinisk relevant interaktion mellem olmesartan og lægemiddelstoffer, der metaboliseres af de nævnte cytochrom P450-enzymene.

Potentielle interaktioner, der knytter sig til hydrochlorthiazid:

Samtidig brug anbefales ikke

Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet:

Den kaliumdepleterende virkning af hydrochlorthiazid (se pkt. 4.4) kan blive forstærket ved samtidig administration af andre lægemidler, der sættes i forbindelse med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider,

adrenokortikotropiske hormoner, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium eller salicylsyrederivater). Samtidig brug af disse lægemidler anbefales derfor ikke.

Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

Calciumsalte:

Thiaziddiuretika kan øge serum-calcium på grund af nedsat udskillelse. Hvis det er nødvendigt at ordinere calciumtilskud, skal serum-calcium kontrolleres, og doseringen af calcium justeres derefter.

Colestyramin og colestipol-resiner:

Nedsat absorption af hydrochlorthiazid ved tilstedeværelse af anioniske substitutionsresiner.

Digitalisglycosider:

Thiazid-induceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan øge sandsynligheden for digitalis-induceret hjertearytmi.

Lægemidler, der påvirkes af forstyrrelser i serum-kalium:

Periodisk kontrol af serum-kalium og EKG anbefales, når Olmetec Plus administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af forstyrrelser i serum-kalium (f.eks. digitalisglycosider og antiarytmika), og med følgende lægemidler (inklusive visse antiarytmika), som kan inducere torsade de pointes (ventrikulær takykardi), idet hypokaliæmi disponerer for torsade de pointes (ventrikulær takykardi):

- Klasse Ia-antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vincamin IV).

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin):

Virningen af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan blive forstærket af hydrochlorthiazid.

Anticholinergika (f.eks. atropin, biperiden):

Øget biotilgængelighed af thiaziddiuretika gennem nedsættelse af gastrointestinal motilitet og ventriklens tømningshastighed.

Antidiabetika (perorale lægemidler og insulin):

Behandling med thiazid kan påvirke glucosetolerancen. Der kan være behov for dosisjustering af det pågældende antidiabetikum (se pkt. 4.4)

Metformin:

Metformin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for laktisk acidose induceret af muligt nyrefunktionssvigt forbundet med hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid:

Thiazider kan forstærke den hyperglycæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin):

Virkningen af pressoraminer kan blive svækket.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthrititis urica (f.eks. probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol):

Da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af serum-urinsyre, kan der opstå behov for dosisjustering af lægemidler, der øger udskillelsen af urinsyre. Derfor kan det blive nødvendigt at øge doseringen af probenecid eller sulfinpyrazon. Samtidig administration af et thiazid kan øge incidensen af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Amantadin:

Thiazid kan øge risikoen for bivirkninger af amantadin.

Cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat):

Thiazider kan reducere renal udskillelse af cytotatika og forstærke den myelosuppressive virkning.

Salicylater:

Ved højt doserede salicylater kan hydrochlorthiazid forstærke den toksiske virkning af disse på centralnervesystemet.

Methyldopa:

Der foreligger enkeltstående rapporter om hæmolytisk anæmi, som forekom ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Ciclosporin:

Samtidig behandling med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og podagralignende komplikationer.

Tetracycliner:

Samtidig administration af tetracycliner og thiazider øger risikoen for tetracyclin-induceret forhøjet serum-carbamid. Denne interaktion indtræffer formentlig ikke med doxycyclin.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet (se pkt. 4.3)

På grund af virkningen af de enkelte komponenter i kombinationspræparatet bør Olmetec Plus ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Olmetec Plus er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Olmesartanmedoxomil:

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

Der foreligger ikke entydig epidemiologisk dokumentation for, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester medfører en risiko for teratogenicitet, men det kan ikke udelukkes, at risikoen øges lidt. Selv om der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen ved angiotensin II-receptorantagonister, kan der foreligge en tilsvarende risiko for denne lægemiddelgruppe. Med mindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister, bør patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med en

kendt sikkerhedsprofil, vedrørende brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister omgående seponeres, og om nødvendigt indledes anden behandling.

Det er påvist, at eksponering for angiotensin II-receptorantagonister i andet og tredje trimester kan medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

I tilfælde af eksponering for angiotensin II-receptorantagonister fra og med graviditetens andet trimester anbefales en ultralydsundersøgelse af nyrefunktionen og kranium. Spædbørn, hvis mødre har taget angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid:

Der er begrænset erfaring med anvendelse af hydrochlorthiazid til gravide, specielt i første trimester. Erfaringsgrundlaget fra dyrestudier er utilstrækkeligt.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på stoffets farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse af hydrochlorthiazid under andet og tredje trimester nedsætte føtoplacental perfusion, hvilket kan føre til føtale og/eller neonatale påvirkninger i form af ikterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes mod gestationale ødemer, gestational hypertension eller præeklamsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion, uden at det har en gunstig påvirkning af sygdomsforløbet. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Amning

Olmecartanmedoxomil:

Der foreligger ingen oplysninger om anvendelse af Olmetec Plus under amning, og derfor frarådes Olmetec Plus til kvinder, der ammer. Alternativ behandling med en kendt sikkerhedsprofil ved brug under amning foretrækkes, især når der er tale om et nyfødt eller for tidligt født barn.

Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der medfører intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Det frarådes at anvende Olmetec Plus til kvinder, der ammer. Hvis Olmetec Plus anvendes under amning, skal doserne være så lave som muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Olmec Plus påvirker i mindre eller i moderat grad evnen til at føre bil eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Der kan lejlighedsvist forekomme svimmelhed eller træthed hos patienter i antihypertensiv behandling, hvilket kan nedsætte reaktionsevnen.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med Olmetec Plus er hovedpine (2,9 %), svimmelhed (1,9 %) og træthed (1,0 %).

Hydrochlorthiazid kan forårsage eller forværre volumendepletering, hvilket kan medføre forstyrrelser i elektrolytbalancen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier med 1155 patienter, der blev behandlet med olmesartan-medoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationen i doser på 20/12,5 mg eller 20/25 mg, og 466 patienter behandlet med placebo i perioder på op til 21 måneder svarede den generelle hyppighed af bivirkninger ved kombinationsbehandlingen med olmesartan-medoxomil/hydrochlorthiazid til hyppigheden ved placebo. Afbrydelse af behandlingen på grund af bivirkninger forekom også omtrent lige hyppigt ved olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) og placebo (3%). Hyppigheden af bivirkninger i forbindelse med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid generelt i forhold til placebo syntes ikke at være relateret til alder (<65 år versus ≥ 65 år), køn eller race, selv om svimmelhed forekom noget hyppigere hos patienter > 75 år.

Endvidere blev sikkerheden ved Olmetec Plus som kombination med høje doser undersøgt i kliniske studier hos 3.709 patienter, der fik olmesartanmedoxomil i kombination med hydrochlorthiazid i styrkerne 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg.

Bivirkninger af Olmetec Plus i kliniske studier, sikkerhedsstudier efter markedsføring og fra spontan rapportering er sammenfattet i nedenstående tabel sammen med bivirkninger af de individuelle bestanddele olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid ud fra den kendte sikkerhedsprofil for disse stoffer.

Følgende terminologi er brugt til at klassificere forekomsten af bivirkninger:

Meget almindelige (≥1/10); almindelige (≥1/100 til <1/10); ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100); sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjældne (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
Infektioner og parasitære sygdomme	Sialadenitis			Sjælden
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)			Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Aplastisk anæmi			Sjælden
	Knoglemarvsdepression			Sjælden
	Hæmolytisk anæmi			Sjælden
	Leukopeni			Sjælden
	Neutropeni/ agranulocytose			Sjælden
	Thrombocytopeni		Ikke almindelig	Sjælden
Immunsystemet	Anafylaktiske reaktioner		Ikke almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Anoreksi			Ikke almindelig
	Glykosuri			Almindelig
	Hypercalcæmi			Almindelig
	Hyperkolesterolæmi	Ikke almindelig		Meget almindelig
	Hyperglykæmi			Almindelig

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Hyperkaliæmi		Sjælden	
	Hypertriglyceridæmi	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
	Hyperurikæmi	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
	Hypochloræmi			Almindelig
	Hypochloræmisk alkalose			Meget sjælden
	Hypokaliæmi			Almindelig
	Hypomagnesiæmi			Almindelig
	Hyponatriæmi			Almindelig
	Hyperamylasæmi			Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Apati			Sjælden
	Depression			Sjælden
	Rastløshed			Sjælden
	Søvnforstyrrelser			Sjælden
Nervesystemet	Konfusion			Almindelig
	Kramper			Sjælden
	Bevidsthedsforstyrrelser (f.eks. bevidstløshed)	Sjælden		
	Svimmelhed/ørhed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Sjælden
	Appetitløshed			Ikke almindelig
	Paræstesier			Sjælden
	Postural svimmelhed	Ikke almindelig		
	Somnolens	Ikke almindelig		
	Synkope	Ikke almindelig		
Øjne	Nedsat tåreproduktion			Sjælden
	Forbigående uskarpt syn			Sjælden
	Forværring af præeksisterende myopi			Ikke almindelig
	Akut myopi, akut snærvinklet glaukom			Ikke kendt
	Choroidal effusion			Ikke kendt
	Xantopsi			Sjælden
Øre og labyrint	Vertigo	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Hjerte	Angina pectoris		Ikke almindelig	
	Hjertearytmi			Sjælden
	Palpitationer	Ikke almindelig		
Vaskulære sygdomme	Embolisme			Sjælden
	Hypotension	Ikke almindelig	Sjælden	

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Nekrotiserende angitis (vaskulitis, kutan vaskulitis)			Sjælden
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig		Ikke almindelig
	Trombose			Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Bronkitis		Almindelig	
	Hoste	Ikke almindelig	Almindelig	
	Dyspnø			Sjælden
	Interstitiel pneumoni			Sjælden
	Faryngitis		Almindelig	
	Lungeødem			Sjælden
	Respiratorisk distress			Ikke almindelig
	Rinitis		Almindelig	
Mave-tarm-kanalen	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			Meget sjælden
	Abdominalsmerter	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Obstipation			Almindelig
	Diarré	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Dyspepsi	Ikke almindelig	Almindelig	
	Maveirritation			Almindelig
	Gastroenteritis		Almindelig	
	Meteorisme			Almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Pankreatitis			Sjælden
	Paralytisk ileus			Meget sjælden
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Lever- og galdeveje	Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4)		Meget sjælden	
	Akut cholecystitis			Sjælden
	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk icterus)			Sjælden
Hud og subkutane væv	Autoimmun hepatitis*		Ikke kendt	
	Allergisk dermatitis		Ikke almindelig	
	Anafylaktiske hudreaktioner			Sjælden
	Angioneurotisk ødem	Sjælden	Sjælden	
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner			Sjælden
	Eksem	Ikke almindelig		
	Erytem			Ikke almindelig
Eksantem		Ikke almindelig		

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Fotosensibilitetsreaktioner			Ikke almindelig
	Pruritus		Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Purpura			Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Reaktivering af kutan lupus erythematosus			Sjælden
	Toksisk epidermal nekrolyse			Sjælden
	Urticaria	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Ikke almindelig		
	Arthritis		Almindelig	
	Rygsmærter	Ikke almindelig	Almindelig	
	Muskelkramper	Ikke almindelig	Sjælden	
	Muskelsvaghed			Sjælden
	Myalgi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
	Smærter i ekstremitet	Ikke almindelig		
	Parese			Sjælden
	Skeletsmærter		Almindelig	
Nyrer og urinveje	Akut nyresvigt	Sjælden	Sjælden	
	Hæmaturi	Ikke almindelig	Almindelig	
	Interstitial nefritis			Sjælden
	Nyreinsufficiens		Sjælden	
	Nyredysfunktion			Sjælden
	Urinvejsinfektioner		Almindelig	
Det reproduktive system og mammae	Erekttil dysfunktion	Ikke almindelig		Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Almindelig	Ikke almindelig	
	Brystsmærter	Almindelig	Almindelig	
	Ansigtødem		Ikke almindelig	
	Træthed	Almindelig	Almindelig	
	Feber			Sjælden
	Influenza-lignende symptomer		Almindelig	
	Letargi		Sjælden	
	Utilpashed	Sjælden	Ikke almindelig	
	Smærter		Almindelig	
	Perifert ødem	Almindelig	Almindelig	

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Svaghed	Ikke almindelig		
Undersøgelser	Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig		
	Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig		
	Forhøjet calcium i blodet	Ikke almindelig		
	Forhøjet kreatinin i blodet	Ikke almindelig	Sjælden	Almindelig
	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet		Almindelig	
	Forhøjet glukose i blodet	Ikke almindelig		
	Nedsat hæmatokrit i blodet	Sjælden		
	Nedsat hæmoglobin i blodet	Sjælden		
	Forhøjet niveau af lipider i blodet	Ikke almindelig		
	Fald i kalium i blodet	Ikke almindelig		
	Forhøjet kalium i blodet	Ikke almindelig		
	Forhøjet urinstof i blodet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet carbamid i blodet (BUN)	Sjælden		
	Forhøjet urinsyre i blodet	Sjælden		
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Ikke almindelig		
Forhøjede leverenzymmer		Almindelig		

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

Der er rapporteret enkelttilfælde af rhabdomyolyse, der tidsmæssigt faldt sammen med indtagelse af angiotensin II-receptorantagonister.

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen særlige oplysninger om virkningen eller behandling af overdosering med Olmetec Plus. Patienten skal overvåges nøje, og der gives symptomatisk og

understøttende behandling. Behandlingen afhænger af, hvor lang tid der er gået siden indtagelse, og hvor svære symptomerne er. Blandt de metoder, der kan anvendes, er fremprovokering af opkastning og/eller maveudskylning. Aktivt kul kan være effektivt til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og -kreatinin bør måles hyppigt. I tilfælde af hypotension anbringes patienten i rygleje, og der gives snarest salt- og væskeerstatning.

Hypotension og takykardi forventes at være de mest sandsynlige symptomer på en overdosis olmesartanmedoxomil, og bradykardi kan muligvis også forekomme. Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytdepletering (hypokaliæmi, hypochloræmi) og dehydrering, som skyldes voldsom diurese. De mest almindelige symptomer på en overdosis er kvalme og somnolens. Hypokaliæmi kan medføre muskelkramper og/eller forstærket hjertearytmi, som skyldes samtidig anvendelse af digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt olmesartan og hydrochlorthiazid er dialysable.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: C 09 DA 08. Angiotensin II antagonist og diuretika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme/farmakodynamisk virkning

Olmetec Plus er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, og et diuretikum af thiazidgruppen, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse indholdsstoffer medfører en additiv antihypertensiv virkning, hvorved der opnås større blodtryksnænkning end med blot den ene af komponenterne.

En daglig dosis Olmetec Plus giver en effektiv og jævn blodtryksnænkning hen over døgnet.

Olmesartanmedoxomil er en oral, selektiv angiotensin II-receptorantagonist (af type AT₁). Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og det spiller en vigtig rolle i patofysiologien for hypertension. Angiotensin II virker gennem vasokonstriktion, stimulering af aldosterons syntese og frigivelse, stimulation af hjertet og renal reabsorption af natrium. Olmesartan blokerer den karkontraherende og aldosteronudskillende virkning af angiotensin II ved at blokere bindingen til AT₁-receptoren i væv, inklusive binyrer og glat muskulatur i kar. Olmesartan virker uafhængigt af angiotensin II's kilde eller syntesevej. Olmesartans selektive antagonisme over for angiotensin II-receptorer (AT₁) fører til stigning i plasma-renin og plasma-angiotensin I og II, og et vist fald i plasma-aldosteron.

I forbindelse med hypertension udvirker olmesartanmedoxomil et dosisafhængigt, langvarigt fald i det arterielle blodtryk. Der er ikke påvist hypotension efter første dosis, takyfyllakse under langtidsbehandling eller rebound hypertension efter brat indstilling af behandlingen.

En daglig dosis olmesartanmedoxomil giver en effektiv og jævn blodtrykssenkning hen over døgnnet. En daglig dosis udvirkede blodtrykssenkning svarende til niveauet efter to daglige doser med samme totale døgndosis.

Ved løbende behandling opnås maksimal blodtryksreduktion 8 uger efter indledning af behandlingen, selv om der allerede kan ses en betydelig blodtrykssænkende virkning efter 2 ugers behandling.

Olmesartanmedoxomils virkning på mortalitet og morbiditet kendes endnu ikke.

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

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

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

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

Det primære sammensatte endepunkt (tid til første hændelse i form af fordobling af serumkreatinin, nyresygdom i terminalstadiet eller død uanset årsag) forekom hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) og 129 patienter i placebogruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI: 0,75 til 1,24); p=0,791). Det sammensatte sekundære kardiovaskulære endepunkt forekom hos 40 patienter behandlet med olmesartan (14,2 %) og 53 patienter behandlet med placebo (18,7 %). Dette sammensatte kardiovaskulære endepunkt omfattede kardiovaskulær død hos 10 (3,5 %) patienter der fik olmesartan, versus 3 (1,1 %) der fik placebo, samlet mortalitet 19 (6,7 %) versus 20 (7,0 %), ikke-fatal apopleksi 8 (2,8 %) versus 11 (3,9 %) og ikke-fatal myokardieinfarkt 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %).

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Virkemåden bag den antihypertensive virkning af thiaziddiuretika er ikke fuldstændig afklaret. Thiazider påvirker renal genoptagelse af elektrolytter i de distale tubuli, hvorved de øger udskillelse af omtrent samme mængder af natrium og chlorid. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning nedsætter plasmavolumenet, øger plasmareninaktivitet og øger aldosteronudskillelse, hvilket igen øger koncentrationen af kalium i urin og bicarbonat og nedsætter serum-kalium. Påvirkningen af renin-aldosteron skyldes angiotensin II, og samtidig administration af en angiotensin II-receptorantagonist vil derfor være tilbøjelig til at revertere kaliumtab, som skyldes thiaziddiuretika. For hydrochlorthiazid indtræffer diurese efter ca. 2 timer, og den maksimale virkning opnås ca. 4 timer efter dosis, og påvirkningen fortsætter i ca. 6-12 timer.

Epidemiologiske studier har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid som monoterapi nedsætter risikoen for sygdom og død på grund af hjertekarlidelser.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kombinationen olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid giver additiv blodtryksreduktion, som øges med doseringen af de enkelte komponenter. I de samlede placebokontrollerede studier medførte administration af kombinationer på 20/12,5 mg og 20/25 mg olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid gennemsnitlig placebokorrigeret systolisk/diastolisk blodtryksnænkning ved dal-værdien for serumkoncentrationen på henholdsvis 12/7 mmHg og 16/9 mmHg. Alder og køn havde ingen klinisk relevant virkning på respons på kombinationsbehandling med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid.

Administration af 12,5 mg og 25 mg hydrochlorthiazid til patienter, der ikke var velkontrollerede med olmesartanmedoxomil 20 mg som monoterapi, medførte yderligere reduktion i det systoliske/diastoliske døgnblodtryk målt ved ambulans blodtrykskontrol på henholdsvis 7/5 mmHg og 12/7 mmHg, sammenlignet med olmesartanmedoxomil som monoterapi ved baseline.

Den yderligere reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk ved trough-koncentration sammenlignet med baseline og målt konventionelt var henholdsvis 11/10 mmHg og 16/11 mmHg.

Effekten af kombinationsterapi med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid blev opretholdt ved langtidsbehandling (1 år). Seponering af olmesartanmedoxomil med eller uden samtidig behandling med hydrochlorthiazid medførte ikke rebound hypertension. Det vides endnu ikke, hvordan den fast doserede kombination med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid påvirker mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Øvrig information

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

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

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

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

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

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

Non-melanom hudkræft:

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~ 100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil er et prodrug. Det konverteres hurtigt til den farmakologisk aktive metabolit olmesartan af esteraser i tarmslimhinden og i blod fra vena porta under absorption fra gastrointestinalkanalene. Der er ikke påvist intakt olmesartanmedoxomil eller intakt medoxomil-sidekæde i plasma eller ekskrementer. Olmesartans gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed fra en tabletformulering var 25,6%.

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{max}) for olmesartan nås i løbet af 2 timer efter indtagelse af olmesartanmedoxomil per os, og plasmakoncentrationen af olmesartan stiger omtrent lineært med stigende orale enkeltdoser op til ca. 80 mg.

Føde påvirkede kun olmesartans biotilgængelighed minimalt, og olmesartanmedoxomil kan derfor indtages alene eller i forbindelse med et måltid.

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

Olmesartan binder med høj affinitet til plasmaprotein (99,7%), men der er kun ringe sandsynlighed for klinisk signifikante interaktioner i form af proteinbindingssubstitution mellem olmesartan og andre aktive stoffer med høj binding ved samtidig administration (hvilket bekræftes af manglen på klinisk signifikant interaktion mellem olmesartanmedoxomil og warfarin). Olmesartan binder kun i ubetydelig grad til blodlegemer. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige fordelingsvolumen lav (16-29 l).

Hydrochlorthiazid:

Efter peroral administration af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid i kombination indtræffer maksimal plasmakonzentration af hydrochlorthiazid i gennemsnit 1,5 til 2 timer efter indgift. 68% hydrochlorthiazid binder til plasmaprotein, og den tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformation og elimination

Olmesartanmedoxomil:

For olmesartan var total plasmaclearance typisk 1,3 l/time (CV, 19%), hvilket var relativt langsomt sammenlignet med leverens gennemblødning (ca. 90 l/time). Efter en enkelt oral dosis ¹⁴C-mærket olmesartanmedoxomil blev 10 - 16% af det radioaktive stof udskilt med urinen (hovedparten i løbet af 24 timer efter administration af dosis) og resten af den genfundne radioaktivitet blev udskilt med fæces. Ud fra den systemiske tilgængelighed, som er 25,6%, kan det beregnes, at absorberet olmesartan udskilles såvel via nyrer (ca. 40%) som via lever og galdeveje (ca. 60%). Al genfundet radioaktivitet blev identificeret som olmesartan. Der blev ikke påvist andre signifikante metabolitter. Enterohepatisk recirkulation af olmesartan er minimal. Eftersom olmesartan udskilles via galdevejene i væsentlig grad, er lægemidlet kontraindiceret til patienter med galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

Plasmahalveringstiden for den endelige eliminationsfase varierede mellem 10 og 15 timer efter flerdosering per os. Steady-state indtraf efter de første få doser, og der var ikke tegn på yderligere kumulation efter 14 dage med gentagne doser. Renal clearance var ca. 0,5 – 0,7 l/timen og var uafhængig af dosis.

Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke hos mennesker og udskilles næsten fuldstændigt i urinen som uomdannet aktivt stof. Omkring 60% af en peroral dosis elimineres som uomdannet aktivt stof i løbet af 48 timer. Renal clearance er omkring 250-300 ml/min. Hydrochlorthiazids plasmahalveringstid for den terminale eliminationsfase er 10-15 timer.

Olmetec Plus

Den systemiske tilgængelighed af hydrochlorthiazid reduceres med ca. 20%, når stoffet gives sammen med olmesartanmedoxomil, men den beskedne reduktion er uden klinisk relevans. Olmesartans farmakokinetik påvirkes ikke af samtidig administration af hydrochlorthiazid.

Særlige populationer

Ældre (65 år eller ældre):

Hos hypertensive patienter øgedes AUC for olmesartan ved steady-state med ca. 35% hos ældre mennesker (65–75 år) og med ca. 44% hos meget ældre mennesker (≥ 75 år) sammenlignet med yngre aldersgruppe (se pkt. 4.2).

Begrænsede data tyder på, at systemisk clearance af hydrochlorthiazid reduceres hos både raske personer og hypertensive ældre mennesker sammenlignet med unge raske forsøgspersoner.

Nedsat nyrefunktion:

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

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er halveringstiden af hydrochlorthiazid forlænget.

Nedsat leverfunktion:

Efter en enkelt oral administration var AUC for olmesartan henholdsvis 6% og 65% højere hos patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans ubundne fraktion 2 timer efter indgift til raske forsøgspersoner, til patienter med mild leverfunktionsnedsættelse og til patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse var henholdsvis 0,26%, 0,34% og 0,41%. Efter gentagne orale administrationer hos patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse var olmesartans gennemsnitlige AUC atter ca. 65% højere end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. Ligeledes var Olmesartans gennemsnitlige C_{\max} -værdier sammenlignelige hos patienter med nedsat leverfunktion og raske forsøgspersoner. Olmesartanmedoxomil er ikke evalueret hos patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion påvirker ikke hydrochlorthiazids farmakokinetik signifikant.

Lægemiddelinteraktioner

Anionbytteren colesevelam:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationer blev undersøgt for toksicitet i toksicitetsstudier med gentagne perorale doser i op til 6 måneder hos rotter og hunde. Som for de enkelte stoffer og andre lægemidler i denne kategori var nyren kombinationens hovedmålorgan for toksicitet. Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid inducerede forandringer i nyrefunktionen (forhøjet serum-carbamid og serum-kreatinin). Høje doser medførte tubulær renal degeneration og regeneration hos rotter og hunde, formentlig i kraft af en ændring i renal hæmodynamik (nedsat renal perfusion på grund af hypotension med tubulær hypoksi og tubulær celledegeneration).

Endvidere medførte olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationen et fald i parametre vedrørende de røde blodlegemer (erytrocyttal, hæmoglobin og hæmatokrit) og en reduktion af hjertets vægt hos rotter.

Disse virkninger er også observeret ved andre AT₁-receptorantagonister samt ACE-hæmmere, og de synes at blive induceret af den farmakologiske virkning af olmesartanmedoxomil i høje doser, men at være uden relevans for mennesker i de anbefalede terapeutiske doser.

Undersøgelser af såvel olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid i kombination som de to enkeltkomponenter for genotoksicitet viste ingen genotoksisk aktivitet af kliniske relevans.

Den potentielle karcinogenicitet ved en kombination af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid er ikke undersøgt, da det ikke var påvist, at de to enkeltkomponenter udviste relevant karcinogenicitet i klinisk brug.

Teratogenicitet er ikke påvist hos mus og rotter behandlet med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationer. Som det kunne forventes for denne type lægemiddel, observeredes føtal toksicitet hos rotter, hvilket viste sig som signifikant vægtreduktion hos fostre efter behandling med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationer under drægtighedsperioden (se pkt. 4.3 og pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Lavsubstitueret hyprolose
Hyprolose
Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Talcum
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Jern(III)-oxid, gul (E 172)
Jern(III)-oxid, rød (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Bliester af lamineret polyamid/aluminium/polyvinylchlorid/aluminium.

Pakninger à 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 eller 10 x 28 filmovertrukne tabletter.

Perforerede unit-dose bliesterpakninger à 10, 50 eller 500 filmovertrukne tabletter.

Det er muligt, at ikke alle pakningsstørrelser markedsføres.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

Repræsentant

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Amagerfælledvej 106, 2. sal

2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg/12,5 mg: 38146

20 mg/25 mg: 38147

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

12. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01. marts 2022