



## PRODUKTRESUMÉ

for

**Olmotec Plus, filmovertrukne tabletter 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg**

**0. D.SP.NR.**  
22953

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Olmotec Plus

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Olmotec Plus 40 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Olmotec Plus 40 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

En filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil og 25 mg hydrochlorthiazid

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Olmotec Plus 40 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

1 filmovertrukket tablet indeholder 233,9 mg lactosemonohydrat.

Olmotec Plus 40 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

1 filmovertrukket tablet indeholder 221,4 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Filmovertrukne tabletter.

Olmotec Plus 40 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter:

Rødgule, ovale, filmovertrukne tabletter 15 x 7 mm mærket med C23 på den ene side.

Olmotec Plus 40 mg/25 mg filmovertrukne tabletter:

Lyserøde, ovale, filmovertrukne tabletter 15 x 7 mm mærket med C25 på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension.

De fastdoserede kombinationer Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er indiceret til voksne patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med olmesartanmedoxomil 40 mg alene.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg eller 40 mg/25 mg er 1 tablet dagligt.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg kan administreres til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med 40 mg olmesartanmedoxomil alene.

Olmetec Plus 40 mg/25 mg kan administreres til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med den fast doserede kombination Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg.

For nemheds skyld kan patienter, der får olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid som separate tabletter skifte til Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg tabletter, der indeholder komponenterne i de samme doser.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg kan indtages alene eller i forbindelse med et måltid.

##### *Ældre (65 år eller ældre)*

Til ældre mennesker anbefales samme dosering af kombinationen som til voksne. Blodtrykket skal monitoreres nøje.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Olmetec Plus er kontraindiceret til patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance <30 ml/min).

Den maksimale dosis olmesartanmedoxomil til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt, da der er begrænset erfaring med højere doser hos denne patientgruppe, og periodisk kontrol anbefales.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er derfor kontraindiceret ved nedsat nyrefunktion i alle stadier (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos patienter med nedsat leverfunktion, som er i behandling med diuretika og/eller andre antihypertensiva, anbefales nøje monitorering af blodtryk og nyrefunktion. Hos patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse anbefales en initialdosis på 10 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt, og der bør højst gives 20 mg en gang dagligt. Der savnes erfaring med olmesartanmedoxomil hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Olmetec Plus

40 mg/12.5 mg og 40 mg/25 mg bør derfor ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2) eller med kolestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hos børn 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 den 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).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Refraktorisk hypokaliæmi, hyperkalcæmi, hyponatriæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

Moderat og svært nedsat leverfunktion, kolestase og lidelser med galdevejsobstruktion (se pkt. 5.2).

I graviditetens andet og tredje 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 ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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, diarré eller opkastninger. Sådanne tilstande bør afhjælpes før administration af Olmetec Plus.

#### **Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-aldosteron-systemet:**

Hos patienter, hvis kardonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med alvorlig hjerteinsufficiens med venekongestion 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-aldosteron-systemet, indebærer det en øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens.

**Nedsat nyrefunktion/nyretransplantation:**

Olmetec Plus bør ikke anvendes til patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance <30 ml/min).

Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) må højst få 20 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt. Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg bør dog administreres med forsigtighed til denne patientgruppe, og periodisk kontrol af serumkalium, kreatinin og urinsyre anbefales. Azotæmi kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion ved brug af thiaziddiuretika. Ved tegn på progredierende nedsættelse af nyrefunktionen skal behandlingen tages op til grundig revurdering, hvorunder det bør overvejes at seponere diuretikabehandlingen.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er derfor kontraindiceret ved nedsat nyrefunktion i alle stadier (se pkt. 4.3).

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 svært nedsat leverfunktion. Patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse må højst få en dosis på 20 mg olmesartanmedoxomil.

Endvidere kan mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen under thiazidbehandling udløse coma hepaticum hos patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er derfor kontraindiceret hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, kolestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Forsigtighed tilrådes hos patienter med let leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2).

**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-angiotensin-systemet. 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 manifest 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 behandling med diuretika skal der foretages periodisk kontrol af serumelektrolytter 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 forekomme hyperkaliæmi på grund af antagonisme ved angiotensin II-receptorerne (AT<sub>1</sub>), som skyldes lægemidlets indhold af olmesartanmedoxomil, især ved nedsat nyrefunktion og/eller hjerteinsufficiens, og diabetes mellitus. Patienter i risikogruppen bør have passende kontrol af serum-kalium. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller salttilskud med kalium samt andre lægemidler, der kan øge kaliums serumkoncentration (f.eks. heparin) bør anvendes med forsigtighed sammen med 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 serumcalcium hos patienter uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Hyperkalcaemi 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.

Der kan opstå fortyndings-hyponatriæmi hos ødematøse patienter i meget varmt vejr.

#### **Lithium:**

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes samtidig administration af Olmetec Plus og lithium (se pkt. 4.5).

#### **Sprue-lignende enteropati:**

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af svær, kronisk diaré med omfattende væggtab 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 lægemidler, der indeholder angiotensin II-receptorantagonister, er den blodtrykssænkende virkning af Olmetec Plus 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:**

Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan give et positivt analyseresultat i en dopingtest.

**Graviditet:**

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

**Andet:**

Som ved alle andre antihypertensiva kan et voldsomt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom 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, hvis patienterne har haft disse lidelser.

Der er indberettet forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiazider. Denne medicin indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

##### **Potentielle interaktioner med Olmetec Plus kombinationspræparat:**

***Samtidig brug anbefales ikke***

*Lithium:*

Reversible stigninger i serum-lithium og toksicitet er indberettet i forbindelse med samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere samt i sjældne tilfælde angiotensin II-receptorantagonister. Endvidere nedsættes lithiums renale clearance af thiazider, hvorved der er en 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):*

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 (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 forstærke den blodtryksænkende virkning af Olmetec Plus.

*Alkohol, barbiturater, narkotika 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-angiotensin-systemet, 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 der ordineres lægemidler, der påvirker kaliumniveauet, 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<sub>1/2</sub>. Administration af olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før colesevelamhydrochlorid nedsatte interaktionen mellem disse lægemidler. Det bør overvejes at administrere olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før en dosis colesevelamhydrochlorid (se pkt. 5.2).

***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-enzymmer.

### **Potentielle interaktioner, der knytter sig til hydrochlorthiazid:**

#### ***Samtidig brug anbefales ikke***

*Lægemedler, der påvirker kaliumniveauet:*

Den kaliumdeleterende 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.

*Lægemedler, 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, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

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

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

*Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden):*

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

*Antidiabetika (perorale midler og insulin):*

Behandling med et 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 hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

*Pressoraminer (f.eks. adrenalin):*

Virningen af pressoraminer kan blive svækket.

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

Da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af serum-urat, kan der opstå behov for dosisjustering af lægemidler, der øger udskillelsen af urat. 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 urinsyreigt-lignende komplikationer.

*Tetracycliner:*

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

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet:

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

### *Olmestartanmedoxomil:*

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 risiko øges lidt. Selv om der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen ved angiotensin II-receptorantagonister, kan der foreligge en lignende risiko for denne lægemiddelgruppe. Medmindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til andre antihypertensiva med en sikkerhedsprofil, der gør dem egnede til brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister omgående stoppes, og om nødvendigt indledes anden behandling.

Eksponering for angiotensin II-receptorantagonister i andet og tredje trimester kan medføre human toksicitet hos fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). I tilfælde af eksposition for angiotensin II-receptorantagonister kombinationen fra og med andet trimester i graviditeten anbefales ultralydskontrol af nyrefunktion og kranium. Spædbørn, hvis mødre har fået 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 er utilstrækkeligt.

Hydrochlorthiazid passerer placenten. På grund af stoffets farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse af hydrochlorthiazid i andet og tredje trimester nedsætte føtoplacental perfusion, hvilket kan føre til virkninger på den føtale og/eller den postnatale udvikling i form af icterus, forstyrrelser i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes mod ødemer, hypertension eller præeklamsi under graviditeten på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion, uden at det har en gunstig påvirkning af sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes ved essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan gives.

#### Amning:

#### *Olmesartanmedoxomil:*

Der foreligger ingen oplysninger om anvendelse af Olmetec Plus til kvinder, der ammer, og kombinationen frarådes til disse kvinder. I stedet bør de ordineres andre lægemidler, der er egnede til brug under amning – især når der er tale om et nyfødt eller for tidligt født barn.

#### *Hydrochlorthiazid:*

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i modermælken. Høje doser af thiazider, der medfører intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Olmetec Plus bør ikke anvendes til kvinder, der ammer. Hvis Olmetec Plus anvendes i forbindelse med amning, skal doserne være så lave som muligt.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner** Ikke mærkning.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg påvirker i mindre eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan lejlighedsvist forekomme svimmelhed eller træthed hos patienter i antihypertensiv behandling, hvilket kan påvirke reaktionsevnen.

#### 4.8 Bivirkninger

De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er hovedpine (2,9 %), svimmelhed (1,9 %) og træthed (1,0 %).

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

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg er blevet undersøgt i kliniske studier med 3.709 patienter, der fik olmesartanmedoxomil i kombination med hydrochlorthiazid.

Endvidere kan de bivirkninger, der forekom med de fast doserede præparater med olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid i de lavere styrker 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg, potentielt være bivirkninger af Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg.

Bivirkninger af Olmetec Plus, der stammer fra kliniske studier, sikkerhedsundersøgelser gennemført efter godkendelse af produktet og spontane indberetninger, gengives i tabellen nedenfor sammen med bivirkninger af enkeltkomponenterne olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid baseret på stoffernes kendte sikkerhedsprofil.

Følgende terminologi blev anvendt til klassifikation af de observerede bivirkninger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
Infektioner og parasitære sygdomme	Sialoadenitis			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
	Trombocytopeni		Ikke almindelig	Sjælden
Immunsystemet	Anafylaktiske reaktioner		Ikke almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Appetitmangel			Ikke almindelig
	Glykosuri			Almindelig
	Hypercalcæmi			Almindelig
	Hyperkolesterolemia	Ikke		Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
		almindelig		
	Hyperglykæmi			Almindelig
	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. bevidsthedstab)	Sjælden		
	Svimmelhed/uklarhed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig	Almindelig	Sjælden
	Appetitløshed			Ikke almindelig
	Paræstesi			Sjælden
	Ortostatisk svimmelhed	Ikke almindelig		
	Døsighed	Ikke almindelig		
	Synkope	Ikke almindelig		
Øjne	Nedsat tåreflåd			Sjælden
	Forbigående uskarpt syn			Sjælden
	Forværring af eksisterende nærsynethed			Ikke almindelig
	Akut myopi, akut snærvinklet glaukom			Ikke kendt
	Choroidal effusion			Ikke kendt
	Gulsyn			Sjælden
Øre og labyrint	Vertigo	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Hjerte	Angina pectoris		Ikke almindelig	
	Hjertearytmier			Sjælden
	Palpitationer	Ikke almindelig		

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
Vaskulære sygdomme	Embolisme			Sjælden
	Hypotension	Ikke almindelig	Sjælden	
	Nekrotiserende angiitis (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
	Faryngit		Almindelig	
	Lungeødem			Sjælden
	Åndedrætsbesvær			Ikke almindelig
	Rinitis		Almindelig	
	Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)			Meget sjælden
Mave-tarm-kanalen	Abdominalmerter	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
	Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4)		Meget sjælden	
Lever og galdeveje	Akut kolecystitis			Sjælden
	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus).			Sjælden
	Autoimmun hepatitis*		Ikke kendt	
Hud og subkutane væv	Allergisk dermatitis		Ikke almindelig	

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Anafylaktiske hudreaktioner			Sjælden
	Angioneurotisk ødem	Sjælden	Sjælden	
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner			Sjælden
	Eksem	Ikke almindelig		
	Erytem			Ikke almindelig
	Eksantem		Ikke almindelig	
	Lysfølsomhedsreaktioner			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		
	Artrit		Almindelig	
	Rygsmertes	Ikke almindelig	Almindelig	
	Muskelkramper	Ikke almindelig	Sjælden	
	Muskelsvækkelse			Sjælden
	Myalgi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
	Smerter i ekstremitet	Ikke almindelig		
	Parese			Sjælden
	Skeletsmertes		Almindelig	
Nyrer og urinveje	Akut nyresvigt	Sjælden	Sjælden	
	Hæmaturi	Ikke almindelig	Almindelig	
	Interstitiel nefritis			Sjælden
	Nyreinsufficiens		Sjælden	
	Nyredysfunktion			Sjælden
	Urinvejsinfektion		Almindelig	
Det reproduktive system og mammae	Eretil dysfunktion	Ikke almindelig		Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på	Asteni	Almindelig	Ikke almindelig	

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
administrationsstedet	Brystsmerter	Almindelig	Almindelig	
	Ansigtssødem		Ikke almindelig	
	Træthed	Almindelig	Almindelig	
	Feber			Sjælden
	Influenzalignende symptomer		Almindelig	
	Letargi		Sjælden	
	Utilpashed	Sjælden	Ikke almindelig	
	Smerter		Almindelig	
	Perifert ødem	Almindelig	Almindelig	
	Svaghed	Ikke almindelig		
Undersøgelser	Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig		
	Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig		
	Forhøjet serumcalcium	Ikke almindelig		
	Forhøjet serumkreatinin	Ikke almindelig	Sjælden	Almindelig
	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet		Almindelig	
	Forhøjet blodglukose	Ikke almindelig		
	Nedsat hæmatokrit	Sjælden		
	Nedsat hæmoglobin	Sjælden		
	Forhøjede serumlipider	Ikke almindelig		
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig		
	Forhøjet serumkalium	Ikke almindelig		
	Forhøjet plasmakarbamid	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet plasmakarbamid (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 rabdomyolyse med tidsmæssigt sammenfald 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](http://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

Olmotec Plus er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartan-medoxomil, 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 peroral, selektiv angiotensin II-receptorantagonist (af type AT<sub>1</sub>). Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet, 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 AT<sub>1</sub>-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 (AT<sub>1</sub>) 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, takyfyksemi under langtidsbehandling eller rebound hypertension efter brat indstilling af behandlingen.

En daglig dosis olmesartanmedoxomil giver en effektiv og jævn blodtryksnænkning hen over døgnet. En daglig dosis udvirkede blodtryksnænkning 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 blodtryksnænkende 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 natrium og chlorid i omtrent samme mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning nedsætter plasmavolumenet, øger plasma-reninaktivitet og øger aldosteronudskillelse, hvilket igen øger koncentrationen af kalium i urin og hydrogencarbonat 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 reversere kaliumtab, som skyldes thiaziddiuretika. For hydrochlorthiazid indtræffer diurese efter ca. 2 timer, og den maksimale virkning opnås ca. 4 timer efter dosis, mens virkningen fortsætter i ca. 6-12 timer.

Epidemiologiske studier har vist, at langtidsbehandling med hydrochlorthiazid nedsætter risikoen for sygdom og død på grund af hjerte-kar-lidelser.

#### 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 systolisk/diastolisk blodtryksnænkning ved trough-koncentrationer på henholdsvis 12/7 mmHg og 16/9 mmHg.

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 ambulant blodtrykskontrol på henholdsvis 7/5 mmHg og 12/7 mmHg og sammenlignet med olmesartanmedoxomil som monoterapi. Den yderligere reduktion i gennemsnitligt systolisk/diastolisk blodtryk ved trough-koncentrationen sammenlignet med baseline 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.

De faste kombinationer af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid på 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg blev undersøgt i tre kliniske studier, der omfattede 1482 hypertensive patienter.

I et dobbeltblindt studie med essentiel hypertension blev effekten af Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg kombinationsbehandling sammenlignet med olmesartanmedoxomil (Olmetec) 40 mg som monoterapi, hvor en gennemsnitlig reduktion i diastolisk blodtryk var det primære effektparameter. Systolisk/diastolisk blodtryk faldt med 31,9/18,9 mmHg i kombinationsgruppen sammenlignet med 26,5/15,8 i monoterapigruppen ( $p < 0,0001$ ) efter 8 ugers behandling.

I en dobbeltblindt, men ukontrolleret anden fase i dette studie førte optitrering af non-respondere fra olmesartanmedoxomil (Olmetec) 40 mg monoterapi til Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og fra Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg til Olmetec Plus 40 mg/25 mg til et yderligere relevant fald i systolisk/diastolisk blodtryk, hvilket bekræftede, at optitrering er en klinisk relevant metode til forbedret blodtrykskontrol.

I et andet dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie evalueredes effekten af at tilsætte hydrochlorthiazid til behandling af patienter, der ikke opnåede tilstrækkelig blodtrykskontrol efter 8 ugers behandling med Olmetec 40 mg. Enten fortsatte patienterne med Olmetec 40 mg, eller de fik tillægsbehandling med enten 12,5 mg eller 25 mg i yderligere 8 uger. En fjerde gruppe randomiseredes til behandling med Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg.

Tillæg af hydrochlorthiazid 12,5 mg eller 25 mg førte til en yderligere reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) og 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med behandlingen med Olmetec 40 mg.

En sammenligning mellem patienter, der fik Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg, og patienter, der fik 40 mg/12,5 mg, viste en statistisk signifikant forskel i reduktionen af det systoliske blodtryk på 2,6 mmHg til fordel for den højere dosiskombination ( $p = 0,0255$ ), mens der i reduktionen af det diastoliske blodtryk sås en forskel på -0,9 mmHg. Ambulant døgnblodtryksmåling (ABPM) baseret på gennemsnitlige forandringer i løbet af 24 timer i såvel diastoliske som systoliske blodtryksdata målt i dag- og nattetimerne bekræftede resultaterne af konventionelle blodtryksmålinger.

I et andet dobbeltblindt, randomiseret studie blev effekten af kombinationsbehandling med Olmetec Plus 20 mg/25 mg og Olmetec Plus 40 mg/25 mg sammenlignet hos patienter med utilstrækkelig blodtrykskontrol efter 8 ugers behandling med Olmetec 40 mg.

Efter 8 ugers kombinationsbehandling sås en væsentlig reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk i forhold til baseline med 17,1/10,5 mmHg i gruppen, der fik Olmetec Plus 20 mg/25 mg, og 17,4/11,2 mmHg i gruppen, der fik Olmetec Plus 40 mg/25 mg. Forskellen mellem de to behandlingsgrupper var ikke statistisk signifikant ved anvendelse af konventionel blodtryksmåling, hvilket kan forklares ud fra det typiske flade dosisrespons, der opnås med angiotensin II-receptorantagonister såsom olmesartanmedoxomil.

Der sås dog en klinisk relevant og statistisk signifikant forskel til fordel for Olmetec Plus 40 mg/25 mg sammenlignet med Olmetec Plus 20 mg/25 mg i gennemsnitligt ambulante døgnblodtryk målt både i dag- og nattetimer for såvel systolisk som diastolisk blodtryk.

Den antihypertensive virkning af Olmetec Plus var uafhængig af alder, køn og eventuel diabetes.

#### 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 placecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis ( $\sim 100.000$  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 mave-tarm-kanalen. Der er ikke påvist intakt olmesartanmedoxomil eller intakt medoxomil-sidekæde i plasma eller ekskreter. 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 perorale 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 klinisk 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 plasmakoncentration af hydrochlorthiazid i gennemsnit 1,5 til 2 timer efter indgift. 68 % hydrochlorthiazid bindes 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 peroral dosis  $^{14}\text{C}$ -mærket olmesartanmedoxomil blev 10-16 % af det indgivne 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 gentagne doser 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 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**

Hydrochlorthiazids systemiske tilgængelighed reduceres med ca. 20 %, når stoffet gives sammen med olmesartanmedoxomil, men dette beskedne fald har ingen klinisk relevans. Olmesartans farmakokinetik påvirkes ikke ved administration sammen med 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 voksne <65 år (se pkt. 4.2).

De begrænsede data tyder på, at systemisk clearance af hydrochlorthiazid reduceres hos både raske 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 let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske kontrolpersoner (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) må højst få 20 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt. Olmesartanmedoxomil bør ikke anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min). Hydrochlorthiazids halveringstid forlænges hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion:*

Efter en enkelt peroral administration var AUC for olmesartan henholdsvis 6 % og 65 % højere hos patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. 2 timer efter indgift til raske forsøgspersoner, til patienter med let leverfunktionsnedsættelse og til patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse var den ubundne fraktion af olmesartan henholdsvis 0,26 %, 0,34 % og 0,41 %. Efter gentagne doser til patienter med moderat nedsat leverfunktion var olmesartans gennemsnitlige AUC atter ca. 65 % højere end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans gennemsnitlige værdier for  $C_{\max}$  var de samme hos patienter med nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse anbefales en initialdosis på 10 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt, og der bør højst gives 20 mg en gang dagligt.

Olmesartanmedoxomil er ikke evalueret hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse påvirker ikke hydrochlorthiazids farmakokinetik i væsentlig grad.

### 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 det er tilfældet med de enkelte stoffer og andre lægemidler i denne gruppe var nyren det væsentligste målorgan for kombinationen. 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  $AT_1$ -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.

Kombinationen olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid samt de enkelte komponenter er testet i genotoksicitetsstudier, hvor der ikke sås tegn på klinisk relevant genotoksisk aktivitet.

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 lægemidler, 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 4.6).

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler



*Tabletterne*  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Lactosemonohydrat  
Lavsubstitueret hyprolose  
Hyprolose  
Magnesiumstearat

*Tabletovertræk:*  
Talcum  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid (III), gul (E172)  
Jernoxid (III), rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Lamineret polyamid / aluminium / polyvinylchlorid // aluminium blisterpakning.

Pakninger med 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 og 10 x 30 filmovertrukne tabletter.  
Perforerede unit-dose blisterpakninger a 10, 50 eller 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Tyskland

**Repræsentant**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Amagerfælledvej 106, 2. sal  
2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

40 mg/12,5 mg: 44538  
40 mg/25 mg: 44539

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. marts 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

01. marts 2022