

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur olmesartanmedoxomil 20 mg og hýdróklórtíazið 12,5 mg.

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver tafla inniheldur olmesartanmedoxomil 20 mg og hýdróklórtíazið 25 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 110,7 mg af laktósaeinhýdrati.

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 98,2 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: Rauðgular, kringlóttar, filmuhúðaðar 8,5 mm töflur auðkenndar „C22“ á annarri hliðinni.

Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur: Bleikar, kringlóttar, filmuhúðaðar 8,5 mm töflur auðkenndar „C24“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á háþrýstingi (essential hypertension).

Olmotec Plus samsetningin er ætluð fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með olmesartanmedoxomili einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Olmotec Plus er ekki ætlað til upphafsmeðferðar heldur handa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með 20 mg af olmesartanmedoxomili einu sér. Olmotec Plus er notað einu sinni á dag, með mat eða án.

Þegar það á klínískt við má íhuga að skipta beint úr meðferð með olmesartanmedoxomili 20 mg einu sér í samsetninguna, enda sé haft í huga að blóðþrýstingslækkandi verkun olmesartanmedoxomils nær hámarki um það bil 8 vikum eftir að meðferð hófst (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að skammtur hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig sé aukinn smám saman. Nota má olmesartanmedoxomil 20 mg/hýdróklórtíazið 12,5 mg handa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með olmesartanmedoxomili 20 mg einu sér.

Nota má olmesartanmedoxomil 20 mg/hýdróklórtíazið 25 mg handa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með olmesartanmedoxomili 20 mg/hýdróklórtíaziði 12,5 mg.

Aldraðir (65 ára eða eldri)

Sömu ráðleggingar um skammta samsetningarinnar eiga við um aldraða og fullorðna.

Skert nýrnastarfsemi

Þegar Olmetec Plus er notað handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins 30-60 ml/mín.) er mælt með að reglulega sé fylgst með nýrnastarfseminni (sjá kafla 4.4). Ekki má nota Olmetec Plus handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Olmetec Plus hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er 10 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag og hámarksskammtur á ekki að fara yfir 20 mg á dag. Nákvæmt eftirlit með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem fá þvagræsilyf og/eða önnur blóðþrýstingslækkandi lyf. Engin reynsla er af notkun olmesartanmedoxomils hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki á að nota Olmetec Plus hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 5.2), gallteppu og gallteppuraskanir (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Olmetec Plus hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Töfluna skal gleypa með nægilegu magni af vökva (t.d. einu glasi af vatni).
Töfluna skal ekki tyggja og hana skal taka á sama tíma dag hvern.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum efnum af flokki súlfonamíða (hýdróklórtíazið er lyf af flokki súlfonamíða).

Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðnatríumlækkun og blóðþvagsýruhækkun með einkennum.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallteppa og gallteppuraskanir

2. og 3. þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Ekki má nota Olmetec Plus samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert blóðrúmmál:

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir kröftuga þvagræsimeðferð, saltskert fæði, niðurgang eða uppköst, getur komið fram lágþrýstingur með einkennum, einkum eftir fyrsta skammtinn. Leiðréttá skal slíkt ástand áður en byrjað er að nota Olmetec Plus.

Aðrir sjúkdómar þar sem renin-angiotensin-aldosteronkerfið er örvað:

Hjá sjúklingum þar sem æðaviðnám (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renin-angiotensin-aldosteronkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.á m. nýrnaslagæðapregslu), hefur meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagnþurrð eða, sem er mjög sjaldgæft, bráðri nýrnabilun.

Nýrnaæðaháþrýstingur:

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi þegar sjúklingar með þrengingu í báðum nýrnaslagæðum eða þrengingu í nýrnaslagæð hjá þeim sem eru með eitt starfhæft nýra eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hafa áhrif á renin-angiotensin-aldosteronkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla:

Ekki skal nota Olmetec Plus handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Nota má sömu skammta handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins \geq 30 ml/mín., < 60 ml/mín.).

Hins vegar skal nota Olmetec Plus með varúð handa slíkum sjúklingum og mælt er með reglulegu eftirliti með sermispéttni kalíums, kreatínins og þvagsýru. Blóðnituraukning í tengslum við þvagræsilyf af flokki tíazíða getur komið fyrir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ef nýrnastarfsemi fer greinilega versnandi er nauðsynlegt að endurmeta meðferðina og íhuga hvort hætta eigi þvagræsandi meðferð. Olmetec Plus 20 mg/12.5 mg and 20 mg/25 mg á því ekki að nota á öllum stigum nýrnabilunar (sjá kafla 4.3). Engin reynsla er af notkun Olmetec Plus handa sjúklingum sem nýlega hafa fengið nýrnaígræðslu.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu:

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hætta á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi:

Engin reynsla liggur fyrir varðandi notkun olmesartanmedoxomils handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þar að auki getur óveruleg röskun á vökva- og blóðsaltajafnvægi, hjá sjúklingum í meðferð með tíazíðum, valdið lifrardái hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrar-sjúkdóm. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Ekki má nota Olmetec Plus handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallteppu og gallteppuraskanir (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Ósæðar- og míturlokupregslu, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu:

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslu, eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

Frumkomið aldosteronheilkenni (primary aldosteronism):

Sjúklingar með frumkomið aldosteronheilkenni svara almennt ekki blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka sem hemlar á renin-angiotensinkerfið. Því er ekki mælt með notkun Olmetec Plus handa slíkum sjúklingum.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla:

Meðferð með tíazíði getur skert sykurþol. Hjá sjúklingum með sykursýki kann að vera nauðsynlegt að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku (sjá kafla 4.5). Dulin sykursýki getur komið í ljós við meðferð með tíazíði.

Aukin þéttni kólesteróls og þríglýseríða er þekkt aukaverkun í tengslum við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða. Blóðþvagsýruhækkun eða greinileg þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með tíazíðum.

Röskun blóðsaltajafnvægis:

Eins og við á um alla sjúklinga í þvagræsimeðferð skal reglulega og með viðeigandi millibili mæla styrk blóðsalta í sermi.

Tíazíð, þ.m.t. hydróklórtíazíð, geta raskað vökva- og blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar). Varnaðarmerki röskunar á vökva- eða blóðsaltajafnvægi eru munnþurrkur, þorsti, þróttleysi, þreyta, syfja, eirðarleysi, vöðvaverkir eða vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, lágþrýstingur, þvaggþurrð, hraðsláttur og meltingarfæraraskanir t.d. ógleði eða uppköst (sjá kafla 4.8).

Hætta á blóðkalíumlækkun er mest hjá sjúklingum með skorpulifur, sjúklingum sem verða fyrir mikilli þvagræsingu, sjúklingum sem ekki neyta nægilega mikilla blóðsalta og sjúklingum sem samhliða eru í meðferð með barksterum eða ACTH (sjá kafla 4.5). Öfugt við þetta getur komið fram blóðkalíumhækkun vegna þess að olmesartanmedoxomil í Olmetec Plus blokkar angiotensin II viðtaka (AT₁) og þetta á einkum við um sjúklinga sem eru með skerta nýrnastarfsemi og/eða hjartabilun, sem og sjúklinga með sykursýki. Mælt er með fullnægjandi eftirliti með sermisþéttni kalíums hjá sjúklingum sem eru í hættu hvað þetta varðar. Nota skal kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót og saltauppbót sem inniheldur kalíum, sem og önnur lyf sem gætu aukið sermisþéttni kalíums (t.d. heparin), með varúð samhliða Olmetec Plus (sjá kafla 4.5).

Engar vísbendingar eru um að olmesartanmedoxomil dragi úr eða komi í veg fyrir blóðnatríumlækkun af völdum þvagræsingar. Klóríðskortur er yfirleitt vægur og kallar almennt ekki á meðferð.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og með köflum valdið lítið eitt aukinni sermisþéttni kalsíums án þess fyrir liggja þekktar orsakir á röskunum efnaskipta kalsíums. Blóðkalsíumhækkun getur verið vísbending um dulda kalkvakaofseytingu. Hætta skal notkun tíazíða áður en gerðar eru rannsóknir á starfsemi kalkkirtla.

Sýnt hefur verið fram á að tíazíð auka útskilnað magnesíums í þvagi, sem leitt getur til blóðmagnesíumlækkunar.

Í heitu veðri gæti komið fram blóðnatríumlækkun vegna útþynningar, hjá sjúklingum sem eru með bjúg.

Lítium:

Eins og við á um önnur lyf sem innihalda angiotensin II viðtakablokka og tíazíð, er ekki mælt með samhliðanotkun Olmetec Plus og lítíums (sjá kafla 4.5).

Garnakvilli er líkist fituskítu:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum langvinnum niðurgangi, ásamt verulegu þyngdartapi hjá sjúklingum sem nota olmesartan, nokkrum mánuðum til árum eftir að notkun lyfsins er hafin, hugsanlega vegna síðbúinna, staðbundinna ofnæmisviðbragða. Í vefjasýnum úr görnum sjúklinga sást oft toturýrnum.

Ef sjúklingur fær þessi einkenni meðan á meðferð með olmesartani stendur og ef ekki er um að ræða aðrar greinilegar orsakir skal strax hætta meðferð með olmesartani og ekki hefja hana að nýju. Ef niðurgangurinn lagast ekki í vikunni eftir að meðferð er hætt, skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi (t.d. meltingarfærasérfræðingi).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd þrönghornsgláka:

Hýdróklórtíazið, sem er súlfónamíð, getur valdið sérstakri aukaverkun, er leiðir til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, bráðrar tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Meðal einkenna eru bráð minnkun á sjónskerpu eða augnverkur og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða nokkurra vikna frá því aðlyfjagið hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegs sjóntaps. Fyrsta aðgerð gegn þessu er að hætta notkun hádróklórtíaziðs eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að grípa inn í með læknisfræðilegum aðgerðum eða skurðaðgerð, ef ekki næst stjórn á augnþrýstingnum. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillíni.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazíði. Ljósneimisáhrif hydrochlorothiazíðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazíð um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hydrochlorothiazíðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð eitúráhrif á öndunarfæri:

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá bráðum eitúráhrifum á öndunarfæri, þ.m.t. bráðu andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS), í kjölfar notkunar hádróklórótíaziðs. Í upphafi eru einkenni m.a. mæði, hiti, versnandi ástand lungna og lágþrýstingur. Ef grunur leikur á bráðu andnaðarheilkenni skal rjúfa meðferð með Olmetec Plus og veita viðeigandi meðhöndlun. Ekki skal gefa sjúklingum hádróklórótíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnaðarheilkenni í kjölfar notkunar hádróklórótíaziðs.

Mismunur milli kynþátta:

Eins og á við um alla aðra angiotensín II viðtakablokka, eru blóðþrýstingslækkandi áhrif olmesartan-medoxomils nokkru minni hjá sjúklingum sem eru svartir á hörund en öðrum sjúklingum, hugsanlega vegna þess að lág renningildi eru algengari hjá háþrýstingssjúklingum sem eru svartir á hörund.

Íþróttir:

Lyfið inniheldur hádróklórtíazið sem gæti valdið jákvæðum niðurstöðum í lyfjaprófum hjá íþróttamönnum.

Meðganga:

Ekki skal hefja notkun angiotensín II viðtakablokka á meðgöngu. Nema því aðeins að áframhaldandi meðferð með angiotensín II viðtakablokka sé talin lífsnauðsynleg, ættu sjúklingar sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest. Þegar þungun hefur verið staðfest skal strax hætta notkun antiótensín II viðtakablokka og hefja aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Annað:

Við útbreiddan æðakölkunarsjúkdóm hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða heila, er sú hætta ávallt fyrir hendi að óhófleg lækkun blóðþrýstings geti leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fyrir hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi og astma, en líklegra er að þetta gerist hjá sjúklingum með sögu um slíkt.

Greint hefur verið frá versnun eða virkjun rauðra úlfa í tengslum við notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða.

Lyfið inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með sjaldgæfu, arfgengu sjúkdómana galaktósaóþol, Laplactasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa eiga ekki að nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir, sem tengjast bæði olmesartanmedoxomili og hýdróklórtíazíði:

Samhliðanotkun sem ekki er mælt með

Lítíum:

Við samhliðanotkun lítíums með ACE-hemlum og, í mjög sjaldgæfum tilvikum, angiotensin II viðtakablokkum hefur verið greint frá afturkræfri aukningu á sermispéttni lítíums og eiturverkunum. Að auki draga tíazíð úr nýrnaúthreinsun lítíums og því má vera að hætta á lítíumeitrun sé aukin. Því er ekki mælt með notkun Olmetec Plus samhliða lítíum (sjá kafla 4.4). Ef samhliðanotkun er talin nauðsynleg er mælt með nánu eftirliti með sermispéttni lítíums.

Samhliðanotkun sem kallar á varúð

Baclofen:

Aukning blóðþrýstingslækkandi áhrifa getur átt sér stað.

Bólguþandi gígtarlyf (NSAID):

Bólguþandi gígtarlyf (þ.e. acetylsalicylsýra [> 3 g/sólarhring], COX-2-hemlar og ósértæk bólguþandi gígtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða og angiotensin II viðtakablokka.

Hjá sumum sjúklingum, sem fyrir eru í hættu hvað varðar nýrnastarfsemi (t.d. vökvaskertir sjúklingar eða aldraðir sem fyrir er í hættu hvað varðar nýrnastarfsemi) getur samhliðanotkun angiotensin II viðtakablokka og lyfja sem hamla cyclo-oxygenasa leitt til frekari skerðingar nýrnastarfsemi og hugsanlega til bráðrar nýrnabilunar, sem yfirleitt er afturkræf. Því skal gæta varúðar við slíka samhliðanotkun, einkum hjá öldruðum. Tryggja skal nægilega vökvaneyslu sjúklinga og íhuga skal eftirlit með nýrnastarfsemi í kjölfar þess að samhliða meðferð hefst, sem og reglubundið þaðan í frá.

Samhliðanotkun sem taka þarf tillit til

Amifostin:

Aukning blóðþrýstingslækkandi áhrifa getur átt sér stað.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Olmetec Plus geta aukist við samhliðanotkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Áfengi, barbiturlyf, sterk verkjalyf og þunglyndislyf:

Versnun réttstöðublóðþrýstingslækkunar getur átt sér stað.

Hugsanlegar milliverkanir sem tengjast olmesartanmedoxomili:

Samhliðanotkun sem ekki er mælt með

ACE-hemlar, angíótensín II viðtakablokkar eða aliskiren:

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem hafa áhrif á kalíumbéttni:

Byggt á reynslu af notkun annarra lyfja sem áhrif hafa á renín-angiotensínkerfið, getur samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið sermispéttni kalíums (t.d. heparin, ACE-hemlar) leitt til aukinnar sermispéttni kalíums (sjá kafla 4.4). Ef nota á lyf sem hafa áhrif á kalíumbéttni, samhliða því að Olmetec Plus er notað, er mælt með eftirliti með plasmabéttni kalíums.

Gallsýrubindandi lyf, kólesevelam:

Samhliða gjöf gallsýrubindandi lyfsins kólesevelamhýdróklóríðs minnkar altæka útsetningu og hámarks plasmabéttni olmesartans og styttrir $t_{1/2}$. Gjöf olmesartanmedoxomils a.m.k. 4 klst. á undan kólesevelami minnkaði áhrif milliverkunar lyfjanna. Íhuga á gjöf olmesartanmedoxomils a.m.k. 4 klst. áður en skammtur af kólesevelamhýdróklóríði er gefinn (sjá kafla 5.2).

Viðbótarupplýsingar

Eftir meðferð með sýrubindandi lyfi (álmagnesiumhýdroxíð) sást nokkuð aukið aðgengi olmesartans.

Olmesartanmedoxomil hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif warfarins og engin áhrif á lyfjahvörf digoxins.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði samhliðanotkun olmesartanmedoxomils með pravastatini engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf virku innihaldsefnanna.

Olmesartan hafði engin klínískt marktæk hamlandi áhrif á cytókróm P450 ensím 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 manna *in vitro* og hafði engin eða mjög lítil hvetjandi áhrif á virkni cytókróm P450 hjá rottum. Ekki er búist við neinum klínískt marktækum milliverkunum olmesartans og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli framangreindra cytókróm P450 ensíma.

Hugsanlegar milliverkanir sem tengjast hýdróklórtíaziði:

Samhliðanotkun sem ekki er mælt með

Lyf sem hafa áhrif á kalíumbéttni:

Kalíumeyðandi áhrif hýdróklórtíaziðs (sjá kafla 4.4) geta aukist við notkun samhliða öðrum lyfjum sem valda kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumræsandi þvagræsilyf, hægðalyf, barksterar, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, natriumpenicillin G eða salicílsýruafleiður) Því er ekki mælt með slíkri samhliðanotkun.

Samhliðanotkun sem kallar á varúð

Kalsíumsölt:

Þvagræsilyf af flokki tíaziða geta aukið sermispéttni kalsíums vegna minnkaðs útskilnaðar. Ef nauðsynlegt er að nota kalsíumuppbót skal fylgjast með sermispéttni kalsíums og breyta skömmtum kalsíums eftir því sem við á.

Kolestyramin og colestipolresin:

Anjónísk skiptiresin draga úr frásogi hýdróklórtíaziðs.

Digitalisglýkósíðar:

Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða getur stuðlað að hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.

Lyf sem breytingar á sermisþéttni kalíums hafa áhrif á:

Mælt er með reglulegu eftirliti með sermisþéttni kalíums og töku hjartalínurits þegar Olmetec Plus er notað samhliða lyfjum sem breytingar á sermisþéttni kalíums hafa áhrif á (t.d. digitalisglýkósíðar og lyf við hjartsláttartruflunum) og eftirtölum lyfjum sem valdið geta torsades de pointes (sleglahraðsláttur) (þ.m.t. sum lyf við hjartsláttartruflunum), því blóðkalíumlækkun er áhættuþáttur varðandi torsades de pointes (sleglahraðsláttur):

- Lyf af flokki Ia við hjartsláttartruflunum (t.d. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- Lyf af flokki III við hjartsláttartruflunum (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Sum geðrofslyf (t.d. tioridazin, clorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Önnur (t.d. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vincamin IV).

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. tubocurarin):

Hýdróklórtíazið getur aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi.

Andcolinvirk lyf (t.d. atropin, biperidin)

Aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíaziða vegna skertra hreyfinga í meltingarvegi og seinkaðrar magatæmingar.

Sykursýkislyf (lyf til inntöku og insúlín):

Meðferð með tíaziðum getur haft áhrif á sykurþol. Vera má að breyta þurfi skömmtum sykursýkislyfja (sjá kafla 4.4).

Metformin:

Nota skal metformin með varúð vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum hugsanlegrar nýrnabilunar í tengslum við hýdróklórtíazið.

Beta-blokkar og diazoxid:

Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og diazoxids.

Blóðþrýstinghækkandi amin (t.d. noradrenalin):

Dregið getur úr verkun blóðþrýstingshækkandi amína.

Lyf sem notuð eru til meðferðar við þvagsýrugigt (t.d. probenecid, sulfínpyrazon og allopurinol):

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýruræsandi lyfja því hýdróklórtíazið getur aukið sermisþéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að auka skammt probencids eða sulfínpyrazons. Samhliðanotkun tíaziða getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.

Amantadin:

Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

Frumueyðandi lyf (t.d. cyclofosfamid, metotrexat):

Tíazið geta dregið úr útskilnaði frumueyðandi lyfja um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Salicylöt:

Ef notaðir eru stórir skammtar salicylata getur hýdróklórtíazið aukið eiturverkanir salicylata á miðtaugakerfið.

Metýldopa:

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi í tengslum við samhliðanotkun hýdróklórtíaziðs og metýldopa.

Ciclosporin:

Samhliðanotkun með ciclosporini getur aukið hættu á blóðþvagsýruhækkun og þvagsýrugigtarlíkum fylgikvillum.

Tetracyclin:

Samhliðanotkun tetracyclina og tíaziða eykur hættu á aukinni þvagsýru af völdum tetracyclina. Þetta á þó líklega ekki við um doxycyclin.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga (sjá kafla 4.3)

Vegna áhrifa virku efnanna í þessu samsetta lyfi á meðgöngu, er notkun Olmetec Plus ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota Olmetec Plus á 2. og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Olmesartanmedoxomil:

Notkun angíótensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á 2. og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ekki er hægt að draga fullnægjandi ályktanir út frá faraldsfræðilegum rannsóknum varðandi hættu á fósturskemmdum eftir notkun ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu.

Vegna þess að ekki liggja fyrir fullnægjandi faraldsfræðilegar upplýsingar um áhættu við notkun angíótensín II viðtakablokka, gæti samskonar áhætta verið fyrir lyf af þessum flokki. Nema því aðeins að áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokka sé talin lífsnauðsynleg, ættu sjúklingar sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal strax hætta notkun antiótensín II viðtakablokka og hefja aðra meðferð ef við á.

Vitað er að meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á 2. eða síðasta þriðjungi meðgöngu getur valdið eiturverkunum á fóstur manna (minnkuð nýrnastarfssemi, legvatnsþurrð, töf á beingerð höfuðkúpu) og haft eiturverkun á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, kalíumhækkun í blóði) (sjá einnig kafla 5.3 „Forklínískar upplýsingar“).

Hafi angíótensín II viðtakablokki verið notaður eftir 2. þriðjung meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast skal vel með lágþrýstingi hjá ungbörnum mæðra sem hafa tekið angíótensín II viðtakablokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazið:

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi.

Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt lyfjafræðilegum verkunarhætti hýdróklórtíaziðs getur notkun þess á 2. og síðasta þriðjungi meðgöngu skert flæði til fósturs um fylgju og getur valdið einkennum svo sem gulu, truflunum á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi og nýbura.

Hýdróklórtíazið skal ekki nota við bjúgi á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á skerðingu plasmarúmmáls og flæðis um fylgju, án æskilegra áhrifa á orsakir sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazið skal ekki nota gegn háþrýstingi hjá þunguðum konum nema í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ekki er hægt að nota aðra meðferð.

Hafi Ometec Plus verið notað eftir 2. þriðjung meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Brjóstgjöf

Olmesartanmedoxomil:

Vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun Olmetec Plus samhliða brjóstgjöf er notkun Olmetec Plus ekki ráðlögð og æskilegra að nota aðra meðferð, sem meiri upplýsingar um öryggi notkunar samhliða brjóstgjöf liggja fyrir um, einkum við brjóstgjöf hjá nýburum og fyrirburum.

Hýdróklórtíazið:

Hýdróklórtíazið er skilið út í brjóstamjólki í litlu magni. Tíazið í háum skömmtum sem valda öflugri þvagaræsingu geta hindrað mjólkurmyndun.

Notkun Olmetec Plus samhliða brjóstagjöf er ekki ráðlögð.

Ef Olmetec Plus er notað samhliða brjóstagjöf skal hafa skammta eins lága og mögulegt er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Olmotec Plus hefur væg eða miðlungi mikil áhrif á hæfni til aksturs og stjórnunar véla. Sundl eða þreyta geta stöku sinnum komið fram hjá sjúklingum í blóðþrýstingslækkandi meðferð, sem getur skert viðbragðshæfni.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá við meðferð með Olmetec Plus eru höfuðverkur (2,9%), sundl (1,9%) og þreyta (1,0%).

Hýdróklórtíazið getur orsakað eða aukið vökvaskort sem getur leitt til saltaójafnvægis (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum sem í tóku þátt 1.155 sjúklingar sem fengu meðferð með olmesartanmedoxomili/hýdróklórtíaziði í skömmtunum 20/12,5 mg eða 20/25 mg og 466 sjúklingar sem fengu lyfleysu, í allt að 21 mánuð, var heildartíðni aukaverkana vegna olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíaziðs svipuð og fyrir lyfleysu.

Einnig hættu álíka margir notkun olmesartanmedoxomils/ hýdróklórtíaziðs 20/12,5 mg - 20/25 mg vegna aukaverkana (2%) eins og eftir lyfleysu (3%).

Heildartíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu olmesartanmedoxomil/hýdróklórtíazið samanborið við lyfleysu sýndist vera óháð aldri (< 65 ára og ≥ 65 ára), kyni og kynþætti, enda þótt tíðni sundls væri nokkru hærri hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

Auk þessa var öryggi Olmetec Plus sem samsetningu hárra skammta rannsakað í klínískum rannsóknum hjá 3.709 sjúklingum sem fengu olmesartanmedoxomil ásamt hýdróklórtíaziði í skömmtunum 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg.

Aukaverkunum af völdum Olmetec Plus í klínískum rannsóknum, rannsóknum á öryggi eftir að lyfið kom á markað og samkvæmt aukaverkanatilkyningum er safnað saman í töfluna hér fyrir neðan svo og aukaverkunum af völdum virku efnanna olmesartanmedoxomils og hýdróklórtíaziðs samkvæmt þekktu aukaverkanamynstri þessara efna.

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar til að flokka tíðni aukaverkana:

Mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni		
		Olmotec Plus	Olmecartan	HCTZ
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Munnvatnskirtlabólga			Mjög sjaldgæfar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)			Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Vanmyndunarblóðleysi			Mjög sjaldgæfar
	Beinmergsbæling			Mjög sjaldgæfar
	Blóðlýsublóðleysi			Mjög sjaldgæfar
	Hvítkornafæð			Mjög

				sjaldgæfar
	Daufkyrningafæð/ Kyrningahrap			Mjög sjaldgæfar
	Blóðflagnafæð		Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Efnaskipti og næring	Lystarleysi			Sjaldgæfar
	Sykur í þvagi			Algengar
	Blóðkalsíumhækkun			Algengar
	Hækkun kólesteróls í blóði	Sjaldgæfar		Mjög algengar
	Hækkun blóðsykurs			Algengar
	Blóðkalíumhækkun		Mjög sjaldgæfar	
	Hækkun þriglýseríða í blóði	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
	Þvagsýrudreyri	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
	Blóðklóríðlækkun			Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar			Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun			Algengar
	Blóðmagnesiumlækkun			Algengar
	Blóðnatríumlækkun			Algengar
	Blóðamýlasahækkun			Algengar
Geðræn vandamál	Sinnuleysi			Mjög sjaldgæfar
	Þunglyndi			Mjög sjaldgæfar
	Eirðarleysi			Mjög sjaldgæfar
	Svefntruflanir			Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Ruglástand			Algengar
	Krampar			Mjög sjaldgæfar
	Meðvitundartruflanir (svo sem meðvitundarleysi)	Mjög sjaldgæfar		
	Sundl/aðsvíf	Algengar	Algengar	Algengar
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst			Sjaldgæfar
	Náladofi			Mjög sjaldgæfar
	Réttstöðusundl	Sjaldgæfar		
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar		
Yfirlið	Sjaldgæfar			
Augu	Skert taramyndun			Mjög sjaldgæfar
	Skammvinn þokusýn			Mjög sjaldgæfar
	Nærsýni sem fyrir er versnar			Sjaldgæfar
	Bráð nærsýni, bráð þrönghornsglaka			Tíðni ekki þekkt
	Vökvasöfnun í æðu			Tíðni ekki þekkt
	Gulsýni			Mjög sjaldgæfar
Eyru og vöfundarhús	Svimi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög

				sjaldgæfar
Hjarta	Hjartaöng		Sjaldgæfar	
	Hjartsláttartruflanir			Mjög sjaldgæfar
	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar		
Æðar	Blóðrek			Mjög sjaldgæfar
	Lágþrýstingur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Æðabólga sem veldur drepri (æðabólga, húðæðabólga)			Mjög sjaldgæfar
	Réttstöðulágþrýstingur	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
	Segamyndun			Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Berkjubólga		Algengar	
	Hósti	Sjaldgæfar	Algengar	
	Mæði			Mjög sjaldgæfar
	Millivefslungnabólga			Mjög sjaldgæfar
	Kokbólga		Algengar	
	Lungnabjúgur			Mjög sjaldgæfar
	Öndunarörðugleikar			Sjaldgæfar
	Nefslímubólga		Algengar	
	Brátt andnauðarheilkenni (sjá kafla 4.4)			Koma örsjaldan fyrir
Meltingarfæri	Kviðverkur	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Hægðatregða			Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Meltingartruflanir	Sjaldgæfar	Algengar	
	Ertling í maga			Algengar
	Maga- og garnabólga		Algengar	
	Uppþemba			Algengar
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Brisbólga			Mjög sjaldgæfar
	Þarmalömunarstífla			Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Garnakvilli er líkist fituskitu (sjá kafla 4.4)			Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall	Bráð gallblöðrubólga			Mjög sjaldgæfar
	Gula (gula vegna gallteppu í lifur)			Mjög sjaldgæfar
	Sjálfsnæmislifrabólga*		Tíðni ekki þekkt	
Húð og undirhúð	Ofnæmishúðbólga		Sjaldgæfar	
	Bráðaofnæmisviðbrögð í			Mjög

	húð			sjaldgæfar
	Ofsabjúgur	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Viðbrögð í húð er líkjast rauðum úlfum			Mjög sjaldgæfar
	Exem	Sjaldgæfar		
	Roðapöt			Sjaldgæfar
	Útþot		Sjaldgæfar	
	Ljósnaemisviðbrögð			Sjaldgæfar
	Kládi		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Purpuri			Sjaldgæfar
	Útbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Endurvirkjun rauðra úlfa í húð			Mjög sjaldgæfar
	Eitrunardreplos húðþekju			Mjög sjaldgæfar
	Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur	Sjaldgæfar		
	Liðbólga		Algengar	
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Algengar	
	Vöðvakrampar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Máttleysi í vöðvum			Mjög sjaldgæfar
	Vöðvaverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Verkur í útlím	Sjaldgæfar		
	Lömunarsnertur			Mjög sjaldgæfar
	Beinverkir		Algengar	
Nýru og þvagfæri	Bráð nýrnabilun	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Blóð í þvagi	Sjaldgæfar	Algengar	
	Millivefsnýrnabólga			Mjög sjaldgæfar
	Skert nýrnastarfsemi		Mjög sjaldgæfar	
	Starfstruflun í nýrum			Mjög sjaldgæfar
	Þvagfærasýking		Algengar	
Æxlunarfæri og brjóst	Stinningarvandamál	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Algengar	Sjaldgæfar	
	Brjóstverkur	Algengar	Algengar	
	Bjúgur í andliti		Sjaldgæfar	
	Þreyta	Algengar	Algengar	
	Hiti			Mjög sjaldgæfar
	Inflúensulík einkenni		Algengar	
	Svefnhöfgi		Mjög	

			sjaldgæfar	
	Lasleiki	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Verkur		Algengar	
	Bjúgur í útlimum	Algengar	Algengar	
	Máttleysi	Sjaldgæfar		
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun alanínamínótransferasa	Sjaldgæfar		
	Hækkun aspartatamínótransferasa	Sjaldgæfar		
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar		
	Hækkun kreatíníns í blóði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Algengar
	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði		Algengar	
	Hækkun glúkósa í blóði	Sjaldgæfar		
	Lækkuð blóðkornaskil	Mjög sjaldgæfar		
	Lækkun blóðrauða	Mjög sjaldgæfar		
	Hækkun lípíða í blóði	Sjaldgæfar		
	Blóðkalíumlækkun	Sjaldgæfar		
	Blóðkalíumhækkun	Sjaldgæfar		
	Hækkun þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Hækkun köfnunarefnis úr þvagefni í blóði	Mjög sjaldgæfar		
	Hækkun þvagsýru í blóði	Mjög sjaldgæfar		
	Hækkun gammaglútamýltransferasa	Sjaldgæfar		
	Hækkun lifrarensíma		Algengar	

*Tilkynnt hefur verið um tilvik sjálfsmæmislifrabólgu, sem hefur legið í dvala (latency) í nokkra mánuði til nokkurra ára, og gekk til baka þegar meðferð með olmesartani var hætt.

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu í stökum tilvikum samhliðanotkun angíótensín II blokka.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Hvorki liggja fyrir neinar sértækar upplýsingar um áhrif ofskömmtunar með Olmetec Plus né um meðferð við henni. Fylgjast skal náið með sjúklingnum og veita stuðningsmeðferð og meðferð í samræmi við einkenni. Meðhöndlun fer eftir því hve langt er um liðið frá inntöku og því hve alvarleg einkennin eru. Bent er á framköllun uppkasta og/eda magaskolun. Lyfjakol gætu komið að gagni við ofskömmtun. Gera skal tíðar mælingar á sermispéttni blóðsalta og kreatínins. Komi fram lágþrýstingur skal leggja sjúklinginn útaf og gefa blóðsalta- og rúmmálsuppbót án tafar.

Talið er að líklegustu einkenni ofskömmtunar með olmesartanmedoxomili yrðu lágþrýstingur og hraðsláttur. Einnig gæti komið fram hægláttur. Ofskömmtun með hýdróklórtíaziði tengist blóðsaltapurrd (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun) og vökvaskorti sem stafar af óhóflegri þvagræsingu. Algengustu einkenni ofskömmtunar eru ógleði og syfja. Blóðkalíumlækkun getur leitt til vöðvakrampa og/eda að í ljós koma hjartsláttartruflanir sem tengjast samhliðanotkun digitalisglýkósíða eða ákveðinna lyfja við hjartsláttartruflunum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort hægt sé að fjarlægja olmesartan eða hýdróklórtíazið með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensin-II blokkar og þvagræsilyf, ATC flokkur: C09DA08.

Verkunarháttur/Lyfhrif

Olmotec Plus er blanda angiotensin-II viðtakablokkans olmesartanmedoxomils og hýdróklórtíaziðs sem er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Blanda þessara innihaldsefna hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi áhrif sem leiða til meiri blóðþrýstingslækkunar en þegar hvort lyfið um sig er notað eitt sér.

Notkun Olmetec Plus einu sinni á dag leiðir til virkrar og jafnrar lækkunar blóðþrýstings í þær 24 klst. sem líða milli skammta.

Olmecartanmedoxomil er sértækur angiotensin-II viðtaka (tegund AT₁) blokki sem er virkur eftir inntöku. Angiotensin II er helsta æðavirka hormónið í renin-angiotensin-aldosteronkerfinu og skiptir miklu máli fyrir meingerð háþrýstings. Angiotensin II veldur æðþrengingu, það örvar nýmyndun og losun aldosterons, hefur örvandi áhrif á hjartað og hvetur endurfrásog natríums í nýrum. Olmesartan blokkar æðþrengjandi og aldosteronseytandi verkun angiotensin II með því að blokka bindingu þess við AT₁ viðtakann í sléttum vöðvum æða og í nýrlum. Verkun olmesartans er óháð uppruna og nýmyndunarleið angiotensin II. Sértæk blokkun olmesartans á angiotensin II (AT₁) viðtökum leiðir til aukinnar plasmapéttni renins og angiotensin I og II, auk nokkurrar minnkunar á plasmapéttni aldosterons.

Þegar um háþrýsting er að ræða veldur olmesartanmedoxomil skammtaháðri, langvarandi lækkun á slagæðaðþrýstingi. Engin merki hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt, minnkaða verkun í langvarandi meðferð, eða um versnun háþrýstings (rebound hypertension) eftir að meðferð er hætt skyndilega.

Með notkun olmesartanmedoxomils einu sinni á sólarhring fæst góð og jöfn lækkun blóðþrýstings í þær 24 klst. sem líða milli skammta. Svipuð lækkun á blóðþrýstingi fékkst með notkun eins skammts á dag og tveggja skammta á dag þegar gefinn var sami heildarskammtur á sólarhring.

Með samfelldri meðferð næst hámarks-lækkun blóðþrýstings eftir 8 vikur frá upphafi meðferðar en veruleg blóðþrýstingslækkandi áhrif sjást þegar eftir 2 vikna meðferð.

Áhrif olmesartans á dánartíðni og sjúkdómsástand eru enn ekki þekkt.

Í ROADMAP (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) rannsókninni hjá 4.447 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, eðlilega albúmínþéttni í þvagi og a.m.k. einn viðbótaráhættuþátt tengdan hjarta og æðum var rannsakað hvort meðferð með olmesartani gæti seinkað því að örálbúmínuga kæmi fram. Við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,2 ár fengu sjúklingar annað hvort olmesartan eða lyfleysu til viðbótar við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, nema ACE-hemla eða angíótensínviðtakablokka.

Í aðalendapunkti staðfesti rannsóknin verulega minnkun á áhættu tengdri tíma að framkomu örálbúmínugu fyrir olmesartan. Eftir aðlögun miðað við mun á blóðþrýstingi var þessi minnkun áhættu ekki lengur tölfræðilega marktæk. 8,2% sjúklinga (178 af 2.160) sjúklinganna í olmesartanhópnum og 9,8% (210 af 2.139) í lyfleysuhópnum fengu örálbúmínugu.

Síðari endapunkturarnir, tilvik í hjarta og æðum komu fram hjá 96 sjúklingum (4,3%) með olmesartani og 94 sjúklingum (4,2%) með lyfleysu. Dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var hærri við meðferð með olmesartani en við meðferð með lyfleysu (15 sjúklingar (0,7%) samanborið við 3 sjúklinga (0,1%)), þrátt fyrir svipaða tíðni heilablóðfalla sem ekki voru banvæn (14 sjúklingar (0,6%) samanborið við 8 sjúklinga (0,4%)), tíðni hjartadrepis sem ekki var banvænt (17 sjúklingar (0,8%) samanborið við 26 sjúklinga (1,2%)) og dánartíðni sem tengdist ekki hjarta og æðum (11 sjúklingar (0,5%) samanborið við 12 sjúklinga (0,5%)). Heildardánartíðni var tölulega hærri með olmesartani (26 sjúklingar (1,2%) samanborið við 15 sjúklinga (0,7%)), sem skírðist aðallega af fleiri dauðsföllum tengdum hjarta- og æðasjúkdómum.

ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) rannsóknin rannsakaði áhrif olmesartans á afleiðingar í nýrum og hjarta og æðum hjá 577 slembiröðuðum japönskum og kínverskum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með greinilegan nýrnakvilla. Við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,1 ár fengu sjúklingar annað hvort olmesartan eða lyfleysu til viðbótar við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf þ.m.t. ACE hemla.

Samsetti aðalendapunkturinn (tími að fyrstu tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af hvaða ástæðu sem er) kom fram hjá 116 sjúklingum í olmesartanhópnum (41,1%) og 129 sjúklingum í lyfleysuhópnum (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 til 1,24); p=0,791). Samsetti síðari endapunkturinn tengdur hjarta og æðum kom fram hjá 40 sjúklingum sem fengu meðferð með olmesartani (14,2%) og 53 sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (18,7%). Í þessum samsetta endapunkti tengdum hjarta og æðum voru m.a. dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá 10 (3,5%) sjúklingum sem fengu olmesartan samanborið við 3 (1,1%) sem fengu lyfleysu. Heildardánartíðni var 19 (6,7%) samanborið við 20 (7,0%), 8 heilablóðföll sem ekki voru banvæn (2,8%) samanborið við 11 (3,9%) og 3 hjartadrep sem ekki voru banvæn (1,1%) samanborið við 7 (2,5%).

Hýdróklórtíazíð er þvagræsilyf af flokki tíazíða. Verkunarmáti hýdróklórtíazíðs til lækkunar blóðþrýstings er ekki að fullu þekktur. Tíazíð hafa áhrif á nýrnapiplur hvað varðar endurfrásog blóðsalta og auka með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs í um það bil jafn miklum mæli. Þvagræsandi verkun hýdróklórtíazíðs dregur úr plasmarúmmáli, eykur reninvirkni í plasma og eykur seytingu aldosterons, sem aftur hefur í för með sér aukið tap kalíums og tvíkarbonats í þvagi og leiðir til minnkaðs kalíums í sermi. Angiotensín II er miðlari renin-aldosteronhlekkisins og samhliðanotkun angiotensín II viðtakablokka hefur því tilhneigingu til að snúa við kalíumtapi sem tengist þvagræsilyfjum af flokki tíazíða. Þvagræsing hefst um 2 klst. eftir inntöku hýdróklórtíazíðs og hámarksverkun næst um það bil 4 klst. eftir inntöku, en verkunin varir í um það bil 6-12 klst.

Faraldsfræðilegar rannsóknir sýna að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði einu sér dregur úr hættu á dauðsföllum og veikindum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá háþrýstisjúklingum.

Klínísk verkun og öryggi

Samsetning olmesartanmedoxomils og hýdróklórtíazíðs veldur samleggjandi lækkun blóðþrýstings sem er almennt meiri eftir því sem skammtur hvors efnis um sig er aukinn. Sameinaðar niðurstöður úr samanburðarrannsóknum við lyfleysu sýndu að notkun 20/12,5 mg og 20/25 mg af samsetningu olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíazíðs leiddi til þess að meðaltalsgildi lægsta slagbils-/lagbils-blóðþrýstings, að frádregnum lyfleysuáhrifum, lækkuðu um 12/7 mmHg og 16/9 mmHg, tilgreint í sömu röð. Aldur og kyn höfðu engin klínískt marktæk áhrif á svörun við samsettri meðferð með olmesartanmedoxomili/hýdróklórtíazíði.

Notkun 12,5 mg og 25 mg af hýdróklórtíazíði handa sjúklingum sem ekki höfðu náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með 20 mg af olmesartanmedoxomili einu sér, hafði í för með sér viðbótar lækkun slagbils-/lagbilsblóðþrýstings í 24 klst. hjá sjúklingum sem ekki voru rúmleggjandi og nam lækkunin 7/5 mmHg og 12/7 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við upphafgildi við meðferð með olmesartanmedoxomili einu sér. Viðbótar lækkun meðaltalsgilda lægsta slagbils-/lagbils-blóðþrýstings, samanborið við upphafsgildi, mæld með venjubundnum hætti, var 11/10 mmHg og 16/11 mmHg, tilgreint í sömu röð.

Virgni samsettrar meðferðar með olmesartanmedoxomili/hýdróklórtíazíði hélst við langtímameðferð (eitt ár). Ekki kom fram versnun háþrýstings (rebound hypertension) þegar meðferð með olmesartanmedoxomili, með eða án hýdróklórtíazíðs, var hætt.

Áhrif þessarar samsetningar olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíazíðs á dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og tíðni slíkra sjúkdóma eru ekki þekkt.

Aðrar upplýsingar:

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumkrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarpýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli

(adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög og dreifing

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil er forlyf. Það breytist hratt í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið olmesartan fyrir tilstilli esterasa í garna-slímhúð og í portæðarblóði við frásög úr meltingarveginum. Hvorki hefur fundist óbreytt olmesartanmedoxomil né óbreytt medoxomilhlíðarkeðjuleif í plasma eða úrgangi. Heildaraðgengi olmesartans úr töflu var að meðaltali 25,6%.

Hámarksþéttni olmesartans í plasma (C_{max}) næst að meðaltali innan u.þ.b. 2 klst. frá inntöku olmesartanmedoxomils og plasmáþéttni olmesartans eykst um það bil línulega við staka skammta allt að 80 mg til inntöku.

Fæða hafði óveruleg áhrif á aðgengi olmesartans og því má nota olmesartanmedoxomil með eða án fæðu.

Ekki hefur komið fram klínískt marktækur munur á lyfjahlvörðum olmesartans milli kynja.

Olmesartan er í miklum mæli (99,7%) bundið við plasmaprótein, en möguleikinn á milliverkun vegna klínískt marktæks útruðnings (displacement) á próteinbindingu milli olmesartans og annarra virkra efna sem notuð eru samhliða og eru í miklum mæli bundin við prótein, er lítil (sem staðfest er með því að ekki sést klínískt marktæk milliverkun milli olmesartanmedoxomils og warfarins). Olmesartan binst í hverfandi mæli við blóðfrumur. Dreifingarrúmmál eftir gjöf í bláæð er að meðaltali lítið (16-29 l).

Hýdróklórtíazíð:

Eftir inntöku samsetningar olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíazíðs var miðgildi tíma að hámarksþéttni hýdróklórtíazíðs 1,5 til 2 klst. frá inntöku. Í plasma eru 68% hýdróklórtíazíðs próteinbundin og dreifingarrúmmál þess er 0,83-1,14 l/kg.

Umbrot og brotthvarf

Olmesartanmedoxomil:

Heildarúthreinsun úr plasma var að jafnaði 1,3 l/klst. (CV, 19%) og hlutfallslega hæg samanborið við blóðflæði um lifur (um 90 l/klst.). Eftir inntöku staks skammts af ¹⁴C-merktu olmesartanmedoxomili, skildust 10-16% af gefinni geislavirkni út í þvagi (langstærsti hlutinn innan 24 klst. eftir inntöku) og það sem eftir var af endurheimtri geislavirkni skildist út í hægðum. Miðað við altækt (systemic) aðgengi sem nemur 25,6% má reikna út að frásogað olmesartan sé hreinsað út bæði með útskilnaði um nýru (u.þ.b. 40%) og með útskilnaði um lifur-gall (u.þ.b. 60%). Öll endurheimt geislavirkni reyndist vera olmesartan. Ekki fannst neitt annað umbrotsefni í marktækum mæli. Óverulegt magn af olmesartani fer aftur í þarma-lifrarhringrásina. Vegna þess að stór hluti olmesartans skilst út í galli má ekki nota olmesartan handa sjúklingum með gallteppu (sjá kafla 4.3).

Lokahelmingunartími brotthvarfs olmesartans var á bilinu 10 til 15 klst. eftir notkun endurtekinnna skammta með inntöku. Jafnvægi náðist eftir nokkra fyrstu skammtana og engin frekari uppsöfnun sást eftir endurtekna skammta í 14 daga. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 0,5-0,7 l/klst. og var óháð skammti.

Hýdróklórtíazið:

Hýdróklórtíazið umbrotar ekki hjá mönnum og skilst nánast eingöngu út sem lyfið á óbreyttu formi í þvagi. Brotthvarf um það bil 60% af innteknum skammti á sér stað sem lyfið á óbreyttu formi innan 48 klst. Nýrnaúthreinsun er um það bil 250-300 ml/mín. Lokahelmingunartími brotthvarfs hýdróklórtíaziðs eða 10-15 klst.

Olmotec Plus

Altækt aðgengi hýdróklórtíaziðs minnkar um nálægt 20% þegar það er gefið samhliða olmesartan-medomoxili, en þessi hóflega minnkun skiptir engu klínísku máli. Lyfjahlvörf olmesartans eru óháð samhliðanotkun með hýdróklórtíaziði.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir (65 ára eða eldri):

Hjá sjúklingum með háþrýsting jókst AUC við jafnvægi um u.þ.b. 35% hjá öldruðum (65-75 ára) og um u.þ.b. 44% hjá háöldruðum (≥ 75 ára), samanborið við yngri aldurshópa (sjá kafla 4.2).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að altæk úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá bæði heilbrigðum öldruðum og öldruðum með háþrýsting, en hjá heilbrigðum yngri sjálfboðaliðum.

Skert nýrnastarfsemi:

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi jókst AUC við jafnvægi um 62%, 82% og 179% hjá þeim sem voru með vægt skerta nýrnastarfsemi, í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við heilbrigða einstaklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Helmingunartími hýdróklórtíaziðs er lengri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi:

Eftir inntöku staks skammts voru AUC gildi olmesartans 6% hærrí hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 65% hærrí hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, samanborið við það sem sást hjá heilbrigðum og þöruðum einstaklingum. Hlutfall óbundins olmesartans 2 klst. eftir inntöku var 0,26% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 0,34% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 0,41% hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, var AUC fyrir olmesartan aftur um 65% stærra að meðaltali en hjá sambærilegum heilbrigðum einstaklingum. C_{max} gildi fyrir olmesartan voru að meðaltali svipuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Olmesartanmedoxomil hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf hýdróklórtíaziðs.

Milliverkanir lyfja

Gallsýrubindandi lyf, kólesevelam:

Samhliðagjöf 40 mg af olmesartanmedoxomili og 3750 mg af kólesevelamhýdróklóríði hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli 28% lækkun á C_{max} og 39% minnkun á AUC fyrir olmesartan. Minni áhrif, 4% lækkun á C_{max} og 15% minnkun á AUC, komu fram þegar olmesartanmedoxomil var gefið 4 klst. á undan kólesevelamhýdróklóríði. Brotthvarfshelmingunartími olmesartans stýttist um 50%, óháð því hvort það var gefið samhliða eða 4 klst. á undan kólesevelamhýdróklóríði (sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hugsanlegar eiturverkanir af völdum samsetninga olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíaziðs voru metnar í eiturverkanarannsóknum eftir endurtekna skammta sem voru gefnir rottum og hundum með inntöku í allt að sex mánuði. Eins og við á um hvort virka efnið fyrir sig og önnur lyf í þessum flokki

voru nýrun helsta markliffæri eiturverkana fyrir þessa samsetningu. Samsetning olmesartan-medoxomils/hýdróklórtíazíðs leiddi til breytinga á starfsvirkni nýrna (aukin sermispéttni köfnunarefnisþvagefnis og kreatínins). Stórir skammtar leiddu til hrörnunar og endurmyndunar pípla í nýrum hjá rottum og hundum, líklega vegna breytinga á blóðflæði um nýru (skert gegnumflæði blóðs af völdum lágþrýstings sem aftur leiðir til súrefnisskorts í píplum og hrörnunar píplufrumna). Að auki hafði samsetning olmesartan/hýdróklórtíazíðs í för með sér lækkun rauðkornagilda (rauðkorn, blóðrauði og blóðkornaskil) og skerta hjartaþyngd hjá rottum. Þessi áhrif hafa einnig komið fram í tengslum við aðra AT₁ viðtakablokka og fyrir ACE-hemla. Þau virðast stafa af lyfjafræðilegri verkun stórra skammta af olmesartanmedoxomili og virðast ekki skipta máli fyrir menn þegar um ráðlagða skammta er að ræða.

Rannsóknir á samsetningu olmesartanmedoxomils og hádróklórtíazíðs, sem og á hvoru virka efninu fyrir sig, hvað varðar eiturverkanir á erfðafni, hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um klínískt marktækar eiturverkanir á erfðafni.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif samsetningar olmesartanmedoxomil og hádróklórtíazíðs voru ekki rannsökuð því ekki liggja fyrir neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif, sem máli skipta, fyrir hvort efni um sig við klíníska notkun.

Engar vísbendingar komu fram um fósturskemmdir hjá músum og rottum sem gefin var samsetning olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíazíðs. Eins og við er búist fyrir þennan lyfjaflokk sáust eiturverkanir á rottufóstur, sem komu fram sem skert fósturþyngd, þegar rottunum var gefin samsetning olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíazíðs á meðgöngu (sjá kafla 4.3, 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi.

Mjólkursykureinhýdrat

Lítið útskiptur hýprólósi

Hýprólósi

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Talkúm

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E 171)

Gult járn(III)oxíð (E 172)

Rautt járn(III)oxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lagskipt pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð/álþynna.

Pakkar með 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 10 x 28 filmuhúðuðum töflum.

Pakkningar með rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10, 50 og 500 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 München
Þýskaland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg: IS/1/05/047/01

Olmotec Plus 20 mg/25 mg: IS/1/05/047/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFISINS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. janúar 2006.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. ágúst 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. mars 2022