

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Olmetec Plus 40 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Olmetec Plus 40 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili og 25 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 233,9 mg af laktósacínhydrati.

Olmetec Plus 40 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 221,4 mg af laktósacínhydrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur:

Rauðgular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, 15 x 7 mm, merktar með C23 á annarri hliðinni.

Olmetec Plus 40 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur:

Bleikleitar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, 15 x 7 mm, merktar með C25 á annarri hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar á háþrýstingi (essential hypertension).

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg samsetningarnar eru ætlaðar fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með olmesartanmedoxomili 40 mg einu sér.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

*Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg eða 40 mg/25 mg er 1 tafla á dag.

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með olmesartanmedoxomili 40 mg einu sér.

Olmotec Plus 40 mg/25 mg má gefa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg samsetningunni.

Sjúklingar sem taka olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazið í sitt hvorri töflunni geta til þæginda skipt yfir á Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg töflur sem innihalda sömu skammta af lyfjunum.

Olmotec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg má taka með eða án fæðu.

#### *Aldraðir (65 ára og eldri)*

Sömu ráðleggingar um skammta samsetningarinnar eiga við um aldraða og fullorðna. Fylgjast skal náið með blóðþrýstingnum.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki má nota Olmetec Plus hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Hámarksskammtur af olmesartanmedoxomili hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 - 60 ml/mín.) er 20 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag, þar sem takmörkuð reynsla er af notkun stærri skammta hjá þessum sjúklingahópi og mælt er með reglulegu eftirliti.

Því má ekki nota Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg ef um einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.2).

#### *Skert lifr starfsemi*

Gæta skal varúðar við notkun Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifr starfsemi (sjá kafla 4.4, 5.2). Nákvæmt eftirlit með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi sem fá þvagræsilyf og/eða önnur blóðþrýstingslækkandi lyf. Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi er 10 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag og hámarksskammtur á ekki að fara yfir 20 mg á dag. Engin reynsla er af notkun olmesartanmedoxomils hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi. Því á ekki að nota Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.3, 5.2), eða gallteppu og gallteppuraskanir (sjá kafla 4.3).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Töflunni skal kyngja með nægilegu magni af vökva (t.d. einu glasi af vatni). Ekki skal tyggja töflurnar og þær skal taka á sama tíma dag hvern.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum súlfonamíðafleiðum (þar sem hýdróklórtíazið er súlfonamíðafleiða).

Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðnatríumlækkun og blóðþvagsýruhækkun með einkennum.

Í meðallagi og alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallteppa og gallteppuraskanir (sjá kafla 5.2).

2. og síðasti 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 m<sup>2</sup>) (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 sem örva renín-angiótensín-aldósterón kerfið:**

Hjá sjúklingum þar sem æðaviðnám (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angiótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.á.m. nýrnaslagæðapregslu), hefur meðferð með öðrum lyfjum sem áhrif hafa á þetta kerfi verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvaggþurrð eða í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun.

##### **Nýrnaæðaháþrýstingur:**

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi þegar sjúklingar með þrengingu í báðum nýrnaslagæðum eða þrengingu í slagæð sem þjónar einu starfhæfu nýra eru meðhöndlaðir með lyfjum sem áhrif hafa á renín-angiótensín-aldósterón kerfið.

##### **Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla:**

Ekki skal nota Olmetec Plus hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Hámarksskammtur af olmesartanmedoxomili hjá sjúklingum með væga til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-60 ml/mín.) er 20 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag. Hins vegar skal gæta varúðar við notkun Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hjá slíkum sjúklingum og ráðlagt er að fylgjast reglulega með þéttni kalíums, kreatíníns og þvagsýru í sermi. 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.

Því má ekki nota Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg ef um einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða (sjá kafla 4.3).

Engin reynsla er af notkun Olmetec Plus hjá sjúklingum sem nýlega hafa farið í nýrnaígræðslu.

##### **Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu:**

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Viðbendingar 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 hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Hámarksskammtur af olmesartanmedoxomili hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er 20 mg.

Þar að auki getur óveruleg röskun á vökva- og blóðsaltajafnvægi meðan á tíazíðmeðferð stendur valdið lifrardái hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm.

Því má ekki nota Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg hjá sjúklingum með í meðallagi og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, gallteppu og teppu í gallrás (sjá kafla 4.3, 5.2).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með væga skerðingu (sjá kafla 4.2).

**Ósæðar- eða míturlokupregslí, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu:**

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, er ráðlagt að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregslí, eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

**Frumkomið aldósterónheilkenni (primary aldosteronism):**

Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni svara almennt ekki blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka sem hemlar á renín-angiótensín kerfið. Því er ekki mælt með notkun Olmetec Plus hjá slíkum sjúklingum.

**Áhrif á efnaskipti og innkirtla:**

Tíazíðmeðferð getur minnkað sykurþol. Hjá sjúklingum með sykursýki kann að vera nauðsynlegt að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku (sjá kafla 4.5).

Dulinn sykursýki getur komið fram við tíazíð meðferð.

Aukin þéttni kólesteróls og þriglýseríða 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 á við um alla sjúklinga sem fá þvagræsandi meðferð skal reglulega og með viðeigandi millibili mæla blóðsölt í sermi.

Tíazíð, þ.m.t. hídróklórtíazíð, geta raskað vökva- og blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun og blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar). Varnaðarmerki röskunar á vökva- eða blóðsaltajafnvægi eru munþurrkur, 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).

Ófugt við þetta getur komið fram blóðkalíumhækkun vegna þess að olmesartanmedoxomil í Olmetec Plus blokkar angiótensín II viðtaka (AT<sub>1</sub>) 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. heparín), 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 tíazið auka útskilnað magnesíums í þvagi, sem leitt getur til blóðmagnesiúmlækkunar.

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

#### **Lítium:**

Eins og við á um aðra angíótensín II viðtakablokka, er ekki mælt með samhliðanotkun Olmetec Plus og lítíums (sjá kafla 4.5).

#### **Garnakvilli er líkist fituskítu:**

Órsjaldan 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 görnun sjúklinga sást oft toturýrnum. Ef sjúklingur fær þessi einkenni meðan á meðferð með olmesartan 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 hádróklórtíazíðs 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 Dönun, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumkrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazidi. Ljósæmisáhrif hydrochlorothiazíðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid 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 andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS), í kjölfar notkunar hádróklórótíazíðs. Í upphafi eru einkenni m.a. mæði, hiti, versnandi ástand lungna og lágþrýstingur. Ef grunur leikur á bráðu andnauðarheilkenni skal rjúfa meðferð með Olmetec Plus og veita viðeigandi meðhöndlun. Ekki skal gefa sjúklingum hádróklórótíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni í kjölfar notkunar hádróklórótíazíðs.

#### **Mismunur milli kynþátta:**

Eins og á við um alla aðra angíótensín II viðtakablokka, eru blóðþrýstingslækkandi áhrif Olmetec Plus nokkru minni hjá sjúklingum sem eru svartir á hörund en öðrum sjúklingum, hugsanlega vegna þess að lág reníngildi eru algengari hjá háþrýstingssjúklingum sem eru svartir á hörund.

**Íþróttir:**

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

**Meðganga:**

Ekki skal hefja notkun angíótensín II viðtakablokka á meðgöngu.

Nema því aðeins að áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokka sé talin lífsnauðsynleg, eiga 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 angíótensín II viðtakablokka og hefja aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

**Annað:**

Eins og á við um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, er sú hætta ávallt fyrir hendi hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða blóðþurrðarsjúkdóm í heilæðum að óhófleg lækkun blóðþrýstings geti leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíaziði getur komið fyrir hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi og berkjuastma 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 tíaziða.

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir****Hugsanlegar milliverkanir, sem tengjast Olmetec Plus samsetningunni:*****Samhliðanotkun sem ekki er mælt með******Lítíum:***

Við samhliðanotkun lítíums með ACE-hemlum og, í mjög sjaldgæfum tilvikum, angíótensín II viðtakablokkum hefur verið greint frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum.

Að auki draga tíazið 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 nánú eftirliti með sermisþéttni lítíums.

***Samhliðanotkun sem kallar á varúð******Baklófen:***

Aukning blóðþrýstingslækkandi áhrifa getur átt sér stað.

***Bólgyeyðandi gigtarlyf (NSAID):***

Bólgyeyðandi gigtarlyf (þ.e. acetýlsalicýlsýra (> 3 g/dag), COX-2-hemlar og ósértæk bólgyeyðandi gigtarlyf) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og angíótensín II viðtakablokka.

Hjá sumum sjúklingum, sem fyrir eru í hættu hvað varðar nýrnastarfsemi (t.d. vökvaskertir sjúklingar eða öldruðum sem fyrir er í hættu hvað varðar nýrnastarfsemi) getur samhliðanotkun angíótensín II viðtakablokka og lyfja sem hamla cýkló-oxygenasa leitt til frekari skerðingar á 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 samhliðameðferð hefst, sem og reglubundið þaðan í frá.

***Samhliðanotkun sem taka þarf tillit til******Amifostín:***

Aukning blóðþrýstingslækkandi áhrifa getur átt sér stað.

*Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:*

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

*Áfengi, barbitúrlyf, sterk verkjalyf og þunglyndislyf:*

Versnun réttstöðublóðþrýstingslækkunar getur átt sér stað.

### **Hugsanlegar milliverkanir sem tengjast olmesartanmedoxomili:**

#### ***Samhliðanotkun sem ekki er mælt með***

*ACE-hemlar, angiotensín II viðtakablokkar eða aliskiren:*

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-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, kalíumuppþótar, saltauppþótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið sermispéttni kalíums (t.d. heparín, 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 warfaríns og eða lyfjahvörf digoxíns.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði samhliðanotkun olmesartanmedoxomils með pravastatíni 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 geta aukist við notkun samhliða öðrum lyfjum sem valda kalíumtapi og blóðkalíumlækkun (t.d. önnur kalíumræsandi þvagræsilyf, hægðalyf, barksterar, ACTH, amfótericín, karbenoxolón, natríumpenicillin 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.

### *Kólestýramín og kólestípólresín:*

Anjónísk skiptiresín draga úr frásogi hýdróklórtíaziðs.

### *Digitalisglýkósíðar:*

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

### *Lyf sem breytingar á sermispéttni kalíums hafa áhrif á:*

Mælt er með reglulegu eftirliti með sermispéttni kalíums og töku hjartalínurits þegar Olmetec Plus er notað samhliða lyfjum sem breytingar á sermispéttni 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. kínidín, hýdrókínidín, dísópyramíð).
- Lyf af flokki III við hjartsláttartruflunum (t.d. amíóðarón, sótalól, dófetilíð, íbutilíð).
- Sum geðrofslyf (t.d. tíórídazín, klórprómazín, levóprómazín, tríflúoperazín, cýamemazín, súlfiríð, sultópríð, amisúlpríð, tíapríð, pimózíð, halóperidól, dróperidól).
- Önnur (t.d. beprídíl, cisapríð, dífemaníl, erýtrómýcín IV, halófantrín, mízólastín, pentamidín, sparflóxacín, terfenadín, vincamín IV).

### *Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. túbókúrarín):*

Hýdróklórtíazið getur aukið áhrif vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi.

### *Andkólinvirk lyf (t.d. atrópín, bíperidín):*

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).

### *Metformín:*

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

### *Beta-blokkar og díazoxíð:*

Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og díazoxíðs.

### *Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín):*

Dregið getur úr verkun blóðþrýstingshækkandi amína.

### *Lyf sem notuð eru til meðferðar við þvagsýrugigt (t.d. próbenecíð, súlfínpyrazón og allópúrinól)*

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýruræsandi lyfja því hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að auka skammt próbenecíðs eða súlfínpyrazóns. Samhliðanotkun tíaziða getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli.

### *Amantadín:*

Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

### *Frumueyðandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótretaxat):*

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



#### *Salicylát:*

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

#### *Metýldópa:*

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

#### *Ciklósporín:*

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

#### *Tetracyklín:*

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

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).

#### *Olmestartanmedoxomil:*

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 rannsóknunum varðandi hættu á fósturskemmdum eftir notkun ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Þar sem 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, eiga sjúklingar sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra blóðþrýstingsslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest. Þegar þungun hefur verið staðfest skal strax hætta notkun angíótensín II viðtakablokka og hefja aðra meðferð ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín II viðtakablokkum á 2. eða síðasta þriðjungi meðgöngu getur valdið eiturverkunum á fóstur manna (minnkuð nýrnastarfssemi, legvatnsþurrð, töf á beingerð höfuðkúpu) og eiturverkunum 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.

#### Brjóstagið

##### *Olmesartanmedoxomil:*

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

##### *Hýdróklórtíazið:*

Hýdróklórtíazið er skilið út í mjólk hjá konum í litlu magni. Tíazið í háum skömmtum sem valda mikilli þvagræsingu getur hindrað mjólkurmyndun. Noktun Olmetec Plus meðan á brjóstagið stendur er ekki ráðlögð. Ef Olmetec Plus er notað samhliða brjóstagið skulu skammtar vera eins lágir og mögulegt er.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg 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**

Þær aukaverkanir sem oftast er greint frá meðan á meðferð með Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg stendur eru höfuðverkur (2,9%), sundl (1,9%) og þreyta (1%).

Hýdróklórtíazið getur valdið eða aukið vökvaskort sem getur valdið blóðsaltaójafnvægi (sjá kafla 4.4).

Öryggi Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg var rannsakað í klínískum rannsóknum hjá 3709 sjúklingum sem fengu olmesartanmedoxomil ásamt hýdróklórtíaziði.

Fleiri aukaverkanir sem greint var frá með olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazið samsetningunni í lægri styrkleikunum 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg geta hugsanlega verið aukaverkanir Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg.

Aukaverkunum af Olmetec Plus í klínískum rannsóknum, rannsóknum á öryggi eftir að lyfið kom á markað og samkvæmt aukaverkanatilkynningum eftir að lyfið kom á markað er safnað saman í töflunni hér á eftir svo og aukaverkunum af innihaldsefnunum olmesartanmedoxomili og hýdróklórtíaziði einum sér samkvæmt þekktu aukaverkanamynstri þessara efna.

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar til að flokka tíðni aukaverkana: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA líffæraflokkun	Aukaverkanir	Tíðni		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Munnvatnskirtlabólga			Mjög sjaldgæfar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur 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
	Hvítornafæð			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
	Blóðkólesterólhækkun	Sjaldgæfar		Mjög algengar
	Blóðsykurshækkun			Algengar
	Blóðkalíumhækkun		Mjög sjaldgæfar	
	Hækkun þríglýseríða í blóði	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
	Hækkun þvagsýru í blóði	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/vægur svimi	Algengar	Algengar	Algengar
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar
	Lystarleysi			Sjaldgæfar
	Náladofi			Mjög sjaldgæfar
	Réttstöðusundl	Sjaldgæfar		
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar		
	Yfirið	Sjaldgæfar		
Augu	Minnkuð taramyndun			Mjög sjaldgæfar
	Skammvinn þokusýn			Mjög sjaldgæfar
	Nærsýni sem fyrir er versnar			Sjaldgæfar
	Bráð nærsýni, bráð þrönghornsgláka			Tíðni ekki þekkt
	Vökvasöfnun í æðu			Tíðni ekki þekkt
	Gulsýni			Mjög sjaldgæfar
Eyru og völundarhús	Svimi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Hjarta	Hjartaöng		Sjaldgæfar	

	Hjartsláttartruflanir			Mjög sjaldgæfar
	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar		
Æðar	Blóðrek			Mjög sjaldgæfar
	Lágþrýstingur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Æðabólguðrep (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
	Öndunarvandamál			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	
	Magaerting			Algengar
	Maga- og garnabólga		Algengar	
	Uppþemba			Algengar
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Brisbólga			Mjög sjaldgæfar
	Þarmalömun			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	
	Bráðafnæmisviðbrögð í húð			Mjög sjaldgæfar
	Ofsabjúgur	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Viðbrögð sem líkjast helluroða á húð			Mjög sjaldgæfar
	Exem	Sjaldgæfar		
	Roðapot			Sjaldgæfar
	Útpot		Sjaldgæfar	

	Ljósæmisviðbrögð			Sjaldgæfar
	Kláði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Purpuri			Sjaldgæfar
	Útbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Endurkoma helluroða í húð			Mjög sjaldgæfar
	Eitrunardreplos húðþekju			Mjög sjaldgæfar
	Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur	Sjaldgæfar		
	Liðbólga		Algengar	
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Algengar	
	Vöðvakrampi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Máttleysi í vöðvum			Mjög sjaldgæfar
	Vöðvaverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Verkur í útlím	Sjaldgæfar		
	Snertur af lömun			Mjög sjaldgæfar
	Beinverkur		Algengar	
Nýru og þvagfæri	Bráð nýrnabilun	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Blóð í þvagi	Sjaldgæfar	Algengar	
	Millivefslungnabólga			Mjög sjaldgæfar
	Skert nýrnastarfsemi		Mjög sjaldgæfar	
	Vanstarfsemi í nýrum			Mjög sjaldgæfar
	Þvagfærasýking		Algengar	
Æxlunarfæri og brjóst	Stinningarvandamál	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi	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 á útlímum	Algengar	Algengar	
	Máttleysi	Sjaldgæfar		
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun alanínamínótransferasa	Sjaldgæfar		
	Hækkun aspartatamínótransferasa	Sjaldgæfar		
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar		
	Blóðkreatínínhækkun	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Algengar

Hækkun blóðkreatínínfosfókinasa		Algengar	
Blóðsykurshækkun	Sjaldgæfar		
Lækkun 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 lifrarenísíma		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 viðtakablokka.

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 Ofskömmun**

Hvorki liggja fyrir neinar sértækar upplýsingar um áhrif ofskömmunar með Olmetec Plus né um meðferð við henni. Fylgjast skal náð 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 einkenni eru. Bent er á framköllun uppkasta og/eða magaskolun. Lyfjakol gætu komið að gagni við ofskömmun. Gera skal tíðar mælingar á sermispéttni blóðsalta og kreatíníns. Komi fram lágþrýstingur skal leggja sjúklinginn útaf og gefa blóðsalta- og rúmmálsuppbót án tafar.

Talið er að líklegustu einkenni ofskömmunar með olmesartanmedoxomili yrðu lágþrýstingur og hraðsláttur. Einnig gæti komið fram hægsláttur. Ofskömmun með hýdróklórtíazíði tengist blóðsaltaþurrð (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun) og vökvaskorti sem stafar af óhóflegri þvagræsingu. Algengustu einkenni ofskömmunar eru ógleði og syfja. Blóðkalíumlækkun getur leitt til vöðvakrampa og/eða að í ljós komi hjartsláttartruflanir sem tengjast samhliðanotkun digitalisglýkósíða eða ákveðinna lyfja við hjartsláttartruflunum.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

## 5.1 Lyfhrif

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

### Verkunarháttur/lyfhrif

Olmotec Plus er blanda angiótensín-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 Olmotec Plus einu sinni á dag leiðir til virkrar og jafnrar lækkunar blóðþrýstings í þær 24 klst. sem líða milli skammta.

Olmecartanmedoxomil er sértækur angiótensín-II viðtaka (tegund AT<sub>1</sub>) blokki sem er virkur eftir inntöku. Angiótensín II er helsta æðavirka hormónið í renín-angiótensín-aldósterónkerfinu og skiptir miklu máli fyrir meingerð háþrýstings. Angiótensín II veldur æðþrengingu, það örvar nýmyndun og losun aldósteróns, hefur örvandi áhrif á hjartað og hvetur endurfrásog natríums í nýrum. Olmesartan blokkar æðþrengjandi og aldósterónseytandi verkun angiótensíns II með því að blokka bindingu þess við AT<sub>1</sub> viðtakann í sléttum vöðvum æða og í nýrlum. Verkun olmesartans er óháð uppruna og nýmyndunarleið angiótensíns II. Sértæk blokkun olmesartans á angiótensín II (AT<sub>1</sub>) viðtökum leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angiótensíns I og II, auk nokkurrar minnkunar á plasmabéttni aldósteróns.

Þegar um háþrýsting er að ræða veldur olmesartanmedoxomil skammtaháðri, langvarandi lækkun á slagæðþrýstingi. 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 hámarkslækkun 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 angiótensínviðtakablokka.

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 endapunktarnir, 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 hjartadreps 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 kreatínins 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 heilblóðföll 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%).

Hýdróklórtíazið er þvagræsilyf af flokki tíaziða. Verkunarháttur hýdróklórtíaziðs til lækkunar blóðþrýstings er ekki að fullu þekktur. Tíazið 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 hýdróklórtíaziðs dregur úr plasmarúmmáli, eykur renínvirkni í plasma og eykur seytingu aldósteróns, sem aftur hefur í för með sér aukið tap kalíums og tvíkarbónats í þvagi og leiðir til minnkaðs kalíums í sermi. Angiótensín II er miðlari renín-aldósterónhlekkisins og samhliðanotkun angiótensín II viðtakablokka hefur því tilhneigingu til að snúa við kalíumtapi sem tengist þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Þvagræsing hefst um 2 klst. eftir inntöku hýdróklórtíaziðs 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 hýdróklórtíaziði einu sér dregur úr hættu á dauðsföllum og veikindum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá háþrýstingssjúklingum.

### Verkun og öryggi

Samsetning olmesartanmedoxomils og hýdróklórtíaziðs veldur samleggjandi lækkun blóðþrýstings sem er almennt meiri eftir því sem skammtur hvors efnis um sig er aukinn.

Sameinaðar niðurstöður úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu sýndu að notkun 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg af samsetningu olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíaziðs leiddi til þess að meðaltalsgildi lægsta slagbils-/lagbilsblóðþrýstings, að frádregnum lyfleysuáhrifum, lækkuðu um 12/7 mmHg og 16/9 mmHg, tilgreint í sömu röð.

Notkun 12,5 mg og 25 mg af hýdróklórtíaziði hjá 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 rúmliggjandi 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-/lagbilsblóðþrýstings, samanborið við upphafsgildi var 11/10 mmHg og 16/11 mmHg, tilgreint í sömu röð.

Virgni samsettrar meðferðar með olmesartanmedoxomil/hýdróklórtíaziði hélst við langtímameðferð (eitt ár). Ekki kom fram versnun háþrýstings (rebound hypertension) þegar meðferð með olmesartanmedoxomili einu sér eða ásamt hýdróklórtíaziði var hætt.

Olmesartanmedoxomil og hýdróklórtíazið 40 mg/12,5 mg og 40 mg/25 mg samsetningar voru rannsakaðar í þremur klínískum rannsóknum sem 1482 sjúklingar með háþrýsting tóku þátt í.



Tvíblind rannsókn á háþrýstingi (essential hypertension) lagði mat á virkni meðferðar með Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg samsetningu samanborið við einlyfjameðferð með olmesartanmedoxomili (Olmotec) 40 mg, þar sem meðallækkun lagbilsþrýstings í sitjandi stöðu var meginverkunarbreytan. Slagbils-/lagbilsþrýstingur lækkaði um 31,9/18,9 mmHg hjá hópnum sem fékk samsetninguna samanborið við 26,5/15,8 hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð ( $p < 0,0001$ ) eftir 8 vikna meðferð.

Í öðrum hluta þessarar rannsóknar, sem var tvíblindur en án samanburðar, leiddi skammtahækkun hjá þeim sem ekki svöruðu einlyfjameðferð með olmesartanmedoxomili (Olmotec) 40 mg í Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg og einnig úr Olmetec Plus 40 mg/12,5 mg í Olmetec Plus 40 mg/25 mg til frekari marktækrar lækkunar á slagbils-/lagbilsþrýstingi, sem staðfestir að skammathækkun er leið til að bæta klínískan árangur af blóðþrýstingsstjórnun.

Önnur tvíblind, slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu lagði mat á áhrif þess að bæta hýdróklórtíaziði við meðferð hjá sjúklingum sem náðu ekki fullnægjandi stjórn eftir meðferð með Olmetec 40 mg í 8 vikur. Sjúklingar héldu annað hvort áfram að taka Olmetec 40 mg eða fengu viðbótarskammt, annars vegar 12,5 mg eða hins vegar 25 g af hýdróklórtíaziði í 8 vikur í viðbót. Fjórða hópnum var slembiraðað á Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg.

Viðbót hýdróklórtíaziðs 12,5 mg eða 25 mg leiddi til frekari lækkunar slagbils-/lagbilsþrýstings sem nam 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) og 7,4/5,3 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við einlyfjameðferð með Olmetec 40 mg.

Samanburður á milli sjúklinga sem fengu Olmetec Plus 20 mg/12,5 mg og sjúklinga sem fengu 40 mg/12,5 mg sýndi tölfræðilega marktækan mun á lækkun slagbilsþrýstings sem var 2,6 mmHg betri hjá hærri samsetningunni ( $p = 0,0255$ ), aftur á móti kom fram 0,9 mmHg lækkun á lagbilsþrýstingi. Ferliþrýstingur (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) miðað við meðalbreytingar á lagbils- og slagbilsþrýstingi að degi og nóttu á 24 klst. tímabili staðfesti niðurstöður venjulegra blóðþrýstingsmælinga.

Önnur tvíblind, slembiröðuð rannsókn bar sama virkni samsettrar meðferðar með Olmetec Plus 20 mg/25 mg og Olmetec Plus 40 mg/25 mg hjá sjúklingum sem ekki náðist ásættanleg stjórn á blóðþrýstingi hjá eftir 8 vikna meðferð með Olmetec 40 mg.

Eftir samsetta meðferð í 8 vikur hafði slagbils-/lagbilsþrýstingur lækkað marktækt samanborið við grunnildi um 17,1/10,5 mmHg hjá Olmetec Plus 20 mg/25 mg hópnum og 17,4/11,2 mmHg hjá Olmetec Plus 40 mg/25 mg hópnum. Munurinn á milli hópanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur þegar notaðar voru venjulegar mælingar á blóðþrýstingi, sem gæti skýrst af þekktri jafnri skammtasvörun (flat dose response) angíótensín II viðtakablokka svo sem olmesartanmedoxomils.

Ávinningur af klínískri þýðingu og tölfræðilega marktækur kom hins vegar fram við notkun Olmetec Plus 40 mg/25 mg samanborið við Olmetec Plus 20 mg/25 mg bæði í meðal slagbils- og lagbilsferliþrýstingi, að degi og nóttu, yfir 24 klst. tímabil.

Blóðþrýstinglækkandi áhrif Olmetec Plus voru svipuð óháð aldri, kyni eða sykursýkiástandi.

#### 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 heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markklíffæri.

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 og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

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 viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids ( $\geq 50.000$  mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumkrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumkrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazídi: 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 ( $\sim 25.000$  mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt ( $\sim 100.000$  mg) (sjá einnig kafla 4.4).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

#### *Olmesartanmedoxomil:*

Olmesartanmedoxomil er forlyf. Það breytist hratt í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið olmesartan fyrir tilstilli esterasa í garnaslímhúð og í portæðarblóði við frásog úr meltingarveginum.

Hvorki hefur fundist óbreytt olmesartanmedoxomil né óbreytt medoxomilhliðarkeðjuleif 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 lyfjahvörfum 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 lítill (sem staðfest er með því að ekki sést klínískt marktæk milliverkun milli olmesartanmedoxomils og warfaríns).

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 <sup>14</sup>C-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. Överulegt magn af olmesartani fer aftur í þarma-lifrarhringrásina. Vegna þess að stór hluti olmesartans skilst út í galli má ekki nota olmesartan hjá sjúklingum með gallteppu (sjá kafla 4.3).

Lokahelmingunartími brotthvarfs olmesartans var á bilinu 10 til 15 klst. eftir notkun endurtekinnna skammta til 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 umbrotnar ekki hjá mönnum og skilst nánast eingöngu út sem lyfið á óbreyttu formi í þvagi. U.þ.b. 60% af innteknum skammti hverfur brott sem lyfið á óbreyttu formi innan 48 klst. Nýrnaúthreinsun er um það bil 250-300 ml/mín. Lokahelmingunartími brotthvarfs hýdróklórtíaziðs er 10-15 klst.

### **Olmotec Plus**

Altækt aðgengi hýdróklórtíaziðs minnkar um nálægt 20% þegar það er gefið samhliða olmesartanmedoxomili, en þessi hóflega minnkun skiptir engu klínísku máli. Lyfjahvörf olmesartans eru óháð samhliðanotkun hýdróklórtíaziðs.

### Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

#### *Aldraðir (65 ára og eldri):*

Hjá sjúklingum með háprýsting 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 háprýsting, 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, 4.3, 4.4).

Hámarksskammtur af olmesartanmedoxomili hjá sjúklingum með væga til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-60 ml/mín) er 20 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag. Ekki er mælt með notkun olmesartanmedoxomils hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín).

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 þöruðum einstaklingum.  $C_{max}$  gildi fyrir olmesartan voru að meðaltali svipuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi er mælt er með 10 mg upphafsskammti af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag og hámarksskammtur má ekki fara yfir 20 mg einu sinni á dag. Olmesartanmedoxomil hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4). Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf 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. Brothvarfshelmingunartími olmesartans stýttist um 50-52%, 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 eiturverkanaransóknum eftir endurtekna skammta sem voru gefnir rottum og hundum til 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 marklíffæri eiturverkana fyrir þessa samsetningu.

Samsetning olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíaziðs leiddi til breytinga á starfsvirkni nýrna (aukin sermispéttni köfnunarefnisþvagefnis og kreatíníns). Stórir skammtar leiddu til hrörunar 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 hrörunar píplufrumna).

Að auki hafði samsetning olmesartan/hýdróklórtíaziðs 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  $AT_1$  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 hýdróklórtíaziðs, sem og á hvoru virka efninu fyrir sig, hvað varðar eiturverkanir á erfðaeefni, hafa ekki leitt í ljós neinar vísbendingar um klínískt marktækar eiturverkanir á erfðaeefni.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif samsetningar olmesartanmedoxomils og hýdróklórtíaziðs 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/hýdróklórtíaziðs. Eins og við er búist fyrir þennan lyfjaflokk sáust eiturverkanir á rottufóstur, sem komu fram sem skert fósturþyngd, þegar rottunum var gefin samsetning olmesartanmedoxomils/hýdróklórtíaziðs á meðgöngu (sjá kafla 4.3, 4.6).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

*Töflukjarni*

Örkristallaður sellulósi.

Laktósaeinhýdrat

Lítið útskiptur (low substituted) 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, 10 x 28 og 10 x 30 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. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/09/050/01-02

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðaleyfis: 20. janúar 2010.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. janúar 2016.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. mars 2022