

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid  
Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid

#### Hjälpämnen med känd effekt

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 110.7 mg laktosmonohydrat.  
Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmdragerade tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 98.2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:  
Rödgula, runda, 8,5 mm filmdragerade tabletter med C22 präglad på den ena sidan.  
Olmotec Plus 20 mg/25 mg filmdragerade tabletter:  
Lätt rosa, runda, 8,5 mm filmdragerade tabletter med C24 präglad på den ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Olmotec Plus fast doskombination är indicerat till vuxna patienter som inte uppnår tillräcklig blodtrycks kontroll med enbart olmesartanmedoxomil.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Olmotec Plus ska inte användas som inledande behandling, utan till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med enbart 20 mg olmesartanmedoxomil. Olmotec Plus administreras en gång dagligen med eller utan mat.

När det är kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi med 20 mg olmesartanmedoxomil till den

fasta doskombinationen övervägas med hänsyn taget till att den antihypertensiva effekten av olmesartanmedoxomil är maximal ca 8 veckor efter påbörjad behandling (se avsnitt 5.1). Dostitrering av de enskilda komponenterna rekommenderas:

20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydroklortiazid kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras på ett adekvat sätt med optimal monoterapi med enbart olmesartanmedoxomil 20 mg.

20 mg olmesartanmedoxomil/25 mg hydroklortiazid kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med 20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydroklortiazid.

#### *Äldre (65 år eller äldre)*

Hos äldre personer rekommenderas samma dosering av kombinationen som hos vuxna.

#### *Nedsatt njurfunktion*

När Olmetec Plus används till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) rekommenderas periodisk övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4). Olmetec Plus är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Olmotec Plus ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 5.2). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos olmesartanmedoxomil 10 mg en gång dagligen, och maximal dos bör inte överstiga 20 mg en gång dagligen. Noggrann övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion som får diuretika och/eller andra antihypertensiva medel. Det finns ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Olmetec Plus ska inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 5.2), kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Olmetec Plus för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Tabletten ska sväljas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Tabletten ska inte tuggas och ska tas vid samma tid varje dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra typer av sulfonamider (eftersom hydroklortiazid är en typ av sulfonamid).

Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi, hyponatriemi och symptomatisk hyperurikemi.

Svårt nedsatt leverfunktion, kolestas och tillstånd av gallvägsobstruktion.

Andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av Olmetec Plus och läkemedel innehållande aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Intravaskulärt vätskeförlust:**

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter som har haft vätske- och eller natriumförlust efter kraftig diuretisk behandling, saltfattig kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av Olmetec Plus.

##### **Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet:**

Hos patienter vilkas vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende avaktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med allvarlig hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system varit förknippad med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller, sällan, akut njursvikt.

##### **Renovaskulär hypertoni**

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos hos en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

##### **Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:**

Olmetec Plus ska inte användas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30 \text{ ml/min}$ ) (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 30 \text{ ml/min}$ ,  $< 60 \text{ ml/min}$ ). Hos dessa patienter bör dock Olmetec Plus administreras med försiktighet och periodisk övervakning av serumkalium, kreatinin och urinsyranivåer rekommenderas. Tiaziddiuretika-relaterad azotemi kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om progressiv nedsatt njurfunktion påvisas krävs en noggrann omprövning av behandlingen och avbrytande av diuretikabehandlingen bör övervägas. Det finns ingen erfarenhet av administrering av Olmetec Plus hos patienter med en nyligen genomgången njurtransplantation.

##### **Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):**

Det finns data som visar att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS vid kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om dubbel blockadbehandling anses absolut nödvändig bör detta endast utföras under specialistövervakning och med frekvent och noggrann övervakning av njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

##### **Nedsatt leverfunktion:**

Det finns för närvarande ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Dessutom kan mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen under tiazidbehandling utlösa leverkoma hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Försiktighet bör därför iaktas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Användning av Olmetec Plus hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, kolestas och gallvägsobstruktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3, 5.2).

##### **Aorta- och mitralventilstenos; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:**

Som för andra vasodilatatorer är särskild försiktighet indicerad hos patienter som lider av aorta- eller mitralventilstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primär aldosteronism:**

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Olmetec Plus till sådana patienter.

**Metabola och endokrina effekter:**

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Hos diabetespatienter kan dosjusteringar av insulin eller orala hypoglykemiska krävas (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus kan manifesteras vid tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer är biverkningar som är kända för att vara förknippade med tiaziddiuretikabehandling.

Hyperurikemi kan uppstå, eller gikt kan utlösas, hos vissa patienter som får tiazidbehandling.

**Elektrolytobalans:**

Som för alla patienter som får diuretikabehandling bör regelbunden bestämning av serumelektrolyter utföras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (inklusive hypokalemi, hyponatriemi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytobalans är muntorrhet, törst, svaghet, letargisömnighet, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar som illamående eller kräkningar (se avsnitt 4.8).

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, hos patienter som upplever snabb diures, hos patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som samtidig behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Omvänt kan hyperkalemi, beroende på antagonism av angiotensin II-receptorer (AT<sub>1</sub>) via olmesartanmedoxomil-komponenten i Olmetec Comp, ske, särskilt vid nedsatt njurfunktion och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig övervakning av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller kaliumhaltiga saltersättningar och andra läkemedel som kan öka serumkaliumhalterna (t.ex. heparin) ska ges med försiktigt tillsammans med Olmetec Plus (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att olmesartanmedoxomil skulle minska eller förhindra diuretisk inducerad hyponatriemi. Kloridbrist är vanligtvis obetydligt och kräver ingen behandling.

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium i frånvaro av kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen. Hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparatyroidism. Tiazider ska sättas ut innan undersökningar av paratyroideafunktionen genomförs.

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Utspänningshyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i varmt väder.

**Litium:**

Som för andra läkemedel som innehåller angiotensin II-receptorantagonister och tiazid i kombination rekommenderas inte samtidig administrering av Olmetec Plus och litium (se avsnitt 4.5).

**Celiaki-liknande enteropati:**

I mycket sällsynta fall har allvarlig kronisk diarré med betydande viktnedgång rapporterats hos patienter som tar olmesartan några få månader till år efter läkemedlets insättande, eventuellt orsakad av en lokal försenad överkänslighetsreaktion. Intestinala biopsier från patienter uppvisade ofta villusatrofi. Om en patient utvecklar dessa symtom under behandling med olmesartan och i avsaknad

av andra uppenbara etiologier, ska behandlingen med olmesartan omedelbart avbrytas och bör inte återupptas. Om diarrén inte förbättras under veckan efter avbrytandet bör ytterligare specialistråd (t.ex. från en gastroenterolog) övervägas.

#### **Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt akut trångvinkelglaukom:**

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akuta anfall av minskad synskärpa eller ögonsmärta som vanligtvis uppträder inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi.

#### **Icke-melanom hudcancer:**

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådats att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt innebära histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

#### **Akut respiratorisk toxicitet:**

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symptom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Olmetec Plus sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

#### **Etniska skillnader:**

Liksom för alla andra angiotensin II-receptorantagonister är den blodtryckssänkande effekten av olmesartanmedoxomil något mindre hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninivå hos den svarta hypertensiva populationen.

#### **Anti-dopningstest:**

Hydroklortiazid som ingår i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat i ett dopingtest.

#### **Graviditet:**

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-antagonister omedelbart avbrytas och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### **Övrigt:**

Vid generell arterioskleros, hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovasculär sjukdom finns det alltid en risk för att kraftig blodtryckssänkning skulle kunna leda till hjärtinfarkt

eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan förekomma hos patienter med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen, men är mer troligt hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### **Möjliga interaktioner relaterade till både olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid:**

###### ***Samtidig användning som inte rekommenderas***

###### *Litium:*

Reversibla öknningar av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium med ACE-hämmare och i sällsynta fall angiotensin II-receptorantagonister. Dessutom minskar tiazider njurclearance av litium vilket innebär att risken för litiumtoxicitet kan öka. Olmetec Plus rekommenderas därför inte i kombination med litium (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändigt rekommenderas noggrann övervakning av litiumhalterna i serum.

###### ***Samtidig användning som kräver försiktighet***

###### *Baklofen:*

Förstärkning av antihypertensiv effekt kan förekomma.

###### *Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel:*

NSAIDs (d.v.s. acetylsalicylsyra (> 3 g/dag), COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs) kan minska den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika och angiotensin II receptorantagonister. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre med nedsatt njurfunktion) kan samtidig administrering av angiotensin II-receptorantagonister och medel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive eventuell akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför bör kombinationen administreras med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjande av samtidig behandling och regelbundet därefter.

###### ***Samtidig användning som bör beaktas***

###### *Amofostin:*

Förstärkning av antihypertensiv effekt kan förekomma.

###### *Andra antihypertensiva läkemedel:*

Den blodtryckssänkande effekten av Olmetec Plus kan bli förhöjd genom samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

###### *Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva:*

Förstärkning av ortostatisk hypotension kan förekomma.

##### **Möjliga interaktioner relaterade till olmesartanmedoxomil:**

###### ***Samtidig användning som inte rekommenderas***

*ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren:*

Data från kliniska studier har visat att förekomst av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

*Läkemedel som påverkar kaliumnivåer:*

Erfarenhet av användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet indikerar att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan öka serumkaliumhalterna (t.ex. heparin, ACE-hämmare) kan leda till öknings i serumkalium (se avsnitt 4.4). Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna förskrivs i kombination med Olmetec Plus rekommenderas övervakning av kaliumplasmanivåerna.

*Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:*

Samtidig administrering av det gallsyrabindande medlet kolesevelamhydroklorid minskar systemexponering och maximal plasmakoncentration av olmesartan, och minskar  $t_{1/2}$ . Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före kolesevelamhydroklorid minskade läkemedelsinteraktionseffekten. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före doseringen av kolesevelamhydroklorid bör övervägas (se avsnitt 5.2).

### **Ytterligare information**

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) observerades en blygsam minskning av biotillgängligheten av olmesartan.

Olmesartanmedoxomil hade ingen signifikant effekt på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik, eller på digoxins farmakokinetik.

Samtidig administrering av olmesartanmedoxomil med pravastatin till friska individer hade inga kliniskt relevanta effekter på någon av komponenternas farmakokinetik.

Olmesartan hade inga kliniskt relevanta hämmande effekter på humana cytokrom P450-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro*, och hade inga eller minimalt inducerande effekter på cytokrom P450-aktiviteten hos råttor. Inga kliniskt relevanta interaktioner mellan olmesartan och läkemedel som metaboliserades av ovanstående cytokrom P450-enzymerna förväntas.

### **Möjliga interaktioner relaterade till olmesartanmedoxomil:**

#### ***Samtidig användning som inte rekommenderas***

*Läkemedel som påverkar kaliumhalten:*

Den kaliumbesparande effekten av hydroklortiazid (se avsnitt 4.4) kan förstärkas genom samtidig administrering av andra läkemedel som är förknippade med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G-natrium eller salicylsyraderivat). Sådan samtidig användning rekommenderas därför inte.

#### ***Samtidig användning som kräver försiktighet***

*Kalciumsalter:*

Tiaziddiuretika kan öka nivån av kalcium i serum p.g.a. minskad utsöndring. Om tillägg av kalcium måste förskrivas ska kalciumnivån kontrolleras och kalciumdosen justeras därefter.

*Kolestyramin och kolestipolresiner:*

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av anjonbytarresiner.

*Digitalisglykosider:*

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan bidra till att utlösa digitalisinducerade hjärtarytmier.

*Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium:*

Regelbunden övervakning av serumkalium och EKG rekommenderas när Olmetec Plus administreras med läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium (t.ex. digitalisglykosider och antiarytmika) och följande läkemedel som inducerar torsades de pointes (ventrikulär takykardi) (inklusive vissa antiarytmika) där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsades de pointes (ventrikulär takykardi):

- klass Ia-antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vinkamin i.v.).

*Icke-depolariserande skelettmuskelrelaxerande medel (t.ex. tubokurarin):*

Effekten av icke-depolariserande skelettmuskelrelaxerande medel kan förstärkas av hydroklortiazid.

*Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden):*

Ökad biotillgänglighet av tiaziddiuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

*Antidiabetika (orala medel och insulin):*

Behandlingen med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetikumet kan behövas (se avsnitt 4.4).

*Metformin:*

Metformin bör användas med försiktighet på grund av risken för laktosacidosis framkallad av en eventuell funktionell njursvikt relaterad till hydroklortiazid.

*Beta-blockerare och diazoxid:*

Den hyperglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan ökas av tiazider.

*Pressoraminer (t.ex. noradrenalin):*

Effekten av pressoraminer kan minska.

*Läkemedel som används vid behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol):*

Dosjustering läkemedel som påverkar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Dosökningar för probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändigt. Samtidig administrering av en tiazid kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

*Amantadin:*

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

*Cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat):*

Tiazider kan minska njurutsöndringen av cytotoxiska läkemedel och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

*Salicylater:*

Vid höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka salicylaters toxiska effekt på det centrala nervsystemet.



*Metyldopa:*

Enskilda fall av hemolytisk anemi har förekommit vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

*Cyklosporin:*

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

*Tetracykliner:*

Samtidig administrering av tetracykliner och tiaziddiuretika ökar risken för tetracyklininducerad höjning av urea. Denna interaktion gäller troligtvis inte för doxycyklin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet (se avsnitt 4.3)

Med tanke på effekterna av de enskilda komponenterna i denna kombinationsprodukt vid graviditet rekommenderas inte användning av Olmetec Plus under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användningen av Olmetec Plus är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

*Olmesartanmedoxomil:*

Angiotensin II-receptorantagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas omedelbart och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se även avsnitt 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter").

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se också avsnitt 4.3 och 4.4).

*Hydroklortiazid:*

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazid under graviditet, framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern äventyra fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala effekter såsom gulsot, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för graviditetsödem, graviditetshypertoni eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att

sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom vid sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

### Amning

#### *Olmesartanmedoxomil:*

Eftersom ingen information angående användning av Olmetec Plus under amning finns, rekommenderas inte Olmetec Plus och alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### *Hydroklortiazid:*

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Olmetec Plus under amning rekommenderas inte. Om Olmetec Plus används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Olmetec Plus har liten eller måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel eller trötthet kan ibland förekomma hos patienter som får antihypertensiv behandling, vilket kan försämra reaktionsförmågan.

## **4.8 Biverkningar**

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med Olmetec Plus är huvudvärk (2,9 %), yrsel (1,9 %) och trötthet (1,0 %).

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra volymförlust som kan leda till elektrolytobalans (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier med 1 155 patienter behandlade med olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid-kombinationer i doser på 20/12,5 mg eller 20/25 mg, och 466 patienter behandlade med placebo i perioder upp till 21 månader, liknade den totala biverkningsfrekvensen för olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid kombinationsbehandling den för placebo. Avbrott på grund av biverkningar för olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 20/12,5 mg - 20/25 mg (2 %) liknade också dem för placebo (3 %). Biverkningsfrekvensen för olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid totalt sett jämfört med placebo tycktes inte vara relaterad till ålder (< 65 år jämfört med ≥ 65 år), kön eller ras men frekvensen av yrsel var något ökad hos patienter över 75 år.

Säkerheten hos Olmetec Plus som höghoskombination undersöktes dessutom i kliniska prövningar med 3 709 patienter som fick olmesartanmedoxomil i kombination med hydroklortiazid i dosstyrkorna 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg.

Biverkningar från Olmetec Plus i kliniska prövningar, efter marknadsföringsgodkännande, säkerhetsstudier och spontanrapportering sammanfattas i tabellen nedan, samt biverkningar från de enskilda komponenterna olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid baserat på den kända säkerhetsprofilen för dessa substanser.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
Infektioner och infestationer	Sialadenit			Sällsynta
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)			Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Aplastisk anemi			Sällsynta
	Benmärgshämning			Sällsynta
	Hemolytisk anemi			Sällsynta
	Leukopeni			Sällsynta
	Neutropeni/agranulocytos			Sällsynta
	Trombocytopeni		Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion		Mindre vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Anorexi			Mindre vanliga
	Glykosuri			Vanliga
	Hyperkalcemi			Vanliga
	Hyperkolesterolemi	Mindre vanliga		Mycket vanliga
	Hyperglykemi			Vanliga
	Hypokalemi		Sällsynta	
	Hypertriglyceridemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Hypokloremi			Vanliga
	Hypokloremisk alkalos			Mycket sällsynta
	Hypokaliaemia			Vanliga
	Hypomagnesemi			Vanliga
	Hyponatriaemia			Vanliga
Hyperamylasemi			Vanliga	
Psykiska störningar	Apathi			Sällsynta
	Depression			Sällsynta
	Rastlöshet			Sällsynta
	Sömnstörningar			Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Förvirringstillstånd			Vanliga
	Kramper			Sällsynta
	Medvetandestörningar (såsom medvetlöshet)	Sällsynta		
	Yrsel/svindel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Sällsynta
	Aptitlöshet			Mindre vanliga
	Parestesier			Sällsynta
	Postural yrsel	Mindre vanliga		
	Sömnighet	Mindre vanliga		
Synkope	Mindre vanliga			
Ögon	Nedsatt tårproduktion			Sällsynta
	Övergående dimsyn			Sällsynta

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Försämring av underliggande myopi			Mindre vanliga
	Akut myopi, akut trångvinkelglaukom			Ingen känd frekvens
	Choroidal effusion			Ingen känd frekvens
	Xantopsi			Sällsynta
Öron och balansorgan	Vertigo	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Hjärtat	Angina pectoris		Mindre vanliga	
	Hjärtarytmier			Sällsynta
	Palpitationer	Mindre vanliga		
Blodkärl	Emboli			Sällsynta
	Hypotoni	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)			Sällsynta
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Thrombos			Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkit		Vanliga	
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga	
	Dyspné			Sällsynta
	Interstitiell lunginflammation			Sällsynta
	Faryngit		Vanliga	
	Lungödem			Sällsynta
	Andnöd			Mindre vanliga
	Rinit		Vanliga	
	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)			Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Förstoppning			Vanliga
	Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga	Vanliga	
	Gastrisk irritation			Vanliga
	Gastroenterit		Vanliga	
	Meteorism			Vanliga
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Pankreatit			Sällsynta
	Paralytisk ileus			Mycket sällsynta

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Kräkningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Celiaki-liknande enteropati (se avsnitt 4.4)		Mycket sällsynta	
Lever och gallvägar	Akut kolecystit			Sällsynta
	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus)			Sällsynta
	Autoimmun hepatit*		Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Allergisk dermatit		Mindre vanliga	
	Anafylaktisk hudreaktion			Sällsynta
	Angioneurotiskt ödem	Sällsynta	Sällsynta	
	Kutan lupus erythematosus-liknande reaktioner			Sällsynta
	Eksem	Mindre vanliga		
	Erytem			Mindre vanliga
	Exantem		Mindre vanliga	
	Fotosensitivitetsreaktioner			Mindre vanliga
	Pruritus		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura			Mindre vanliga
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Reaktivering av kutan lupus erythematosus			Sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			Sällsynta
	Urtikaria	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga		
	Artrit		Vanliga	
	Ryggvärk	Mindre vanliga	Vanliga	
	Muskelspasmer	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Muskelsvaghet			Sällsynta
	Myalgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
	Smärta i extremiteterna	Mindre vanliga		
	Pares			Sällsynta
	Skelettsmärta		Vanliga	
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt	Sällsynta	Sällsynta	
	Hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	
	Interstitiell nefrit			Sällsynta
	Njurinsufficiens		Sällsynta	
	Njurdysfunktion			Sällsynta

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
	Urinvägsinfektion		Vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektile dysfunktion	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	
	Bröstsmärta	Vanliga	Vanliga	
	Ansiktsödem		Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	
	Feber			Sällsynta
	Influensaliknande symtom		Vanliga	
	Letargi		Sällsynta	
	Sjukdomskänsla	Sällsynta	Mindre vanliga	
	Smärta		Vanliga	
	Perifert ödem	Vanliga	Vanliga	
	Svaghet	Mindre vanliga		
Undersökningar	Ökat ALAT	Mindre vanliga		
	Ökat ASAT	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalcium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Ökat blodkreatininfosfokinas		Vanliga	
	Ökat blodglukos	Mindre vanliga		
	Minskat blodhematokrit	Sällsynta		
	Minskat blodhemoglobin	Sällsynta		
	Ökade blodfetter	Mindre vanliga		
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökad blodurea	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Ökat blodureakväve	Sällsynta		
	Ökad blodurinsyra	Sällsynta		
	Ökat gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga		
	Ökade leverenzymmer		Vanliga	

\*Fall av autoimmun hepatit med en latens på några månader till år har rapporterats efter godkännandet för försäljning, vilka var reversibla efter utsättning av olmesartan.

Enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats vid tidsmässigt förknippat intag av angiotensin II-receptorblockerare.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Ingen specifik information om effekter eller behandling av överdosering med Olmetec Plus finns tillgänglig. Patienten bör noggrant övervakas och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Hanteringen beror på tid från intag och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och eller ventrikelsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör kontrolleras ofta. Om hypotoni inträffar ska patienten placeras i viloläge och snabbt ges salt- och vätskaersättning.

De mest troliga manifestationerna av överdosering av olmesartanmedoxomil förväntas vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan också förekomma. Överdoser med hydroklortiazid är förknippad med elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi) och dehydrering orsakad av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och sömnlighet. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller förstärka hjärtarytmier i samband med användningen av digitalisglykosider eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Det föreligger ingen information om dialyserbarheten av olmesartan och hydroklortiazid.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II receptorblockerare och diuretika, ATC-kod: C09D A 08.

#### Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Olmotec Plus är en kombination av en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, och ett tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt vilken sänker blodtrycket i högre grad än de enskilda komponenterna var för sig.

Dosering med Olmetec Plus en gång dagligen ger en effektiv och jämn sänkning av blodtrycket under ett 24-timmars doseringsintervall.

Olmecartanmedoxomil är en oral aktiv, selektiv angiotensin II-receptor (typ AT<sub>1</sub>) antagonist. Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet och spelar en betydande roll i patofysiologin vid hypertoni. Effekten av angiotensin II innefattar vasokonstriktion, stimulering av syntes och frisättning av aldosteron, hjärtstimulering och renal återabsorption av natrium. Olmesartan blockerar de kärlsammandragande och aldosteron-utsöndrande effekterna av angiotensin II genom att blockera dess bindning till AT<sub>1</sub>-receptorn i vävnader inklusive vaskulär glattmuskulatur och binjure. Olmesartans effekt är oberoende av ursprung eller syntesväg för angiotensin II. Olmesartans selektiva antagonism av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna resulterar i ökning av plasma-reninivåer och angiotensin I- och II-koncentrationer och en viss minskning av plasmakoncentrationerna av aldosteron.

Vid hypertoni orsakar olmesartanmedoxomil en dosberoende, långvarig sänkning av arteriellt blodtryck. Det har inte setts tecken på förstados-hypotoni, på takyfylaxi vid långvarig behandling eller på återkommande hypertoni efter abrupt avslutad behandling.

Dosering en gång dagligen med olmesartanmedoxomil ger en effektiv och jämn blodtrycksänkning under dosintervallet på 24-timmar. Dosering en gång dagligen gav samma blodtryckssänkning som dosering två gånger dagligen med samma totala dagliga dos.

Vid kontinuerlig behandling uppnås maximal blodtryckssänkning senast 8 veckor efter behandlingsstart, även om en betydande del av den blodtryckssänkande effekten redan observerats efter 2 veckors behandling.

Effekten av olmesartanmedoxomil på mortalitet och morbiditet är ännu inte känd.

ROADMAP-studien (*Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) med 4 447 patienter med typ 2-diabetes, normoalbuminuri och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, undersökte om behandling med olmesartan kunde fördröja starten av mikroalbuminuri. Under en uppföljningstid på 3,2 år i median fick patienter antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel, förutom ACE-hämmare eller ARB.

Studien visade en signifikant riskreduktion i tid till förekomst av mikroalbuminuri, till fördel för olmesartan för den primära endpointen. Efter justering av skillnader i blodtryck var denna riskreduktion inte längre statistiskt signifikant. 8,2 % (178 av 2 160) av patienterna i olmesartangruppen och 9,8 % (210 av 2 139) i placebogruppen utvecklade mikroalbuminuri.

Kardiovaskulära händelser uppträdde hos 96 patienter (4,3 %) med olmesartan och 94 patienter (4,2 %) med placebo för sekundära endpoints. Incidensen av kardiovaskulär mortalitet var högre med olmesartan jämfört med placebo (15 patienter (0,7 %) mot 3 patienter (0,1 %)), trots samma frekvenser av icke-fatal stroke (14 patienter (0,6 %) mot 8 patienter (0,4 %)), icke-fatal hjärtinfarkt (17 patienter (0,8 %) mot 26 patienter (1,2 %)) och icke-kardiovaskulär mortalitet (11 patienter (0,5 %) mot 12 patienter (0,5 %)). Totalmortaliteten för olmesartan var numeriskt förhöjd (26 patienter (1,2 %) mot 15 patienter (0,7 %)), huvudsakligen som en följd av ett ökat antal fatala kardiovaskulära händelser.

ORIENT-studien (*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy*) undersökte effekterna av olmesartan på njur- och kardiovaskulära utfall hos 577 randomiserade japanska och kinesiska typ 2-diabetespatienter med manifest nefropati. Under en uppföljningsperiod på 3,1 år i median fick patienterna antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel inklusive ACE-hämmare.

Den primära sammansatta endpointen (tid till första fördubbling av serumkreatinin, terminal njursjukdom, död oberoende av orsak) uppstod hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) och 129 patienter i placebogruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % KI 0,75 till 1,24),  $p = 0,791$ ). Den sammansatta sekundära kardiovaskulära endpointen inträffade hos 40 patienter behandlade med olmesartan (14,2 %) och 53 patienter behandlade med placebo (18,7 %). Den sammansatta kardiovaskulära endpointen inkluderade kardiovaskulära dödsfall hos 10 (3,5 %) patienter som fick olmesartan mot 3 (1,1 %) som fick placebo, totalmortalitet 19 (6,7 %) mot 20 (7,0 %), icke-fatal stroke 8 (2,8 %) mot 11 (3,9 %) och icke-fatal hjärtinfarkt 3 (1,1 %) mot 7 (2,5 %).

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtrycksänkande effekten av tiaziddiuretika är inte fullständigt känd. Tiazider påverkar de renala tubulära mekanismerna vid elektrolytreabsorption, vilket direkt ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär lika stora mängder. Den diuretiska verkan av hydroklortiazid minskar plasmavolym, ökar plasmareninaktivitet och ökar aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-förbindelsen medieras av angiotensin II, vilket innebär att



samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma. Med hydroklortiazid börjar den diuretiska effekten efter ca 2 timmar med maximal effekt ca 4 timmar efter dosering, och effekten kvarstår under ca 6-12 timmar.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid monoterapi minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid ger additiv sänkning av blodtrycket som vanligtvis ökar med dosen av varje komponent. Sammanslagna placebokontrollerade studier med administrering av kombinationerna 20/12,5 mg och 20/25 mg olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid resulterade i genomsnittliga placebo-subtraherade systoliska/diastoliska blodtryckssänkningar vid lägsta plasmakoncentration med 12/7 mm Hg respektive 16/9 mm Hg. Ålder och kön hade ingen kliniskt relevant effekt på behandlingsrespons vid kombinationsbehandling med olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid.

Administrering av 12,5 mg och 25 mg hydroklortiazid, till patienter där monoterapi med 20 mg olmesartanmedoxomil inte gav tillräcklig kontroll, resulterade vid ambulans blodtrycksmätning att 24-timmars systoliskt/diastoliskt blodtryck ytterligare sänktes med 7/5 mm Hg respektive 12/7 mm Hg i jämförelse med baseline av olmesartanmedoxomil som monoterapi. De genomsnittliga största systoliska/diastoliska blodtryckssänkningarna vid lägsta plasmakoncentration jämfört med baseline vid konventionell mätning var 11/10 mm Hg respektive 16/11 mm Hg.

Effekten av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid kombinationsbehandling upprätthölls under långtidsbehandling (ett år). Utsättning av olmesartanmedoxomilbehandling, med eller utan samtidig hydroklortiazidbehandling, resulterade inte i återkommande hypertoni. Effekterna av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid fast doskombination på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte kända.

#### Annan information:

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET (*ON*going *Telmisartan Alone* och *i kombination med Ramipril Global Endpoint Trial*) och VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) har undersökt kombinerad användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som utfördes med patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för organskada i slutskedet. VA NEPHRON-D var en studie med patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant positiv effekt på renala och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Resultaten är också relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare p.g.a. att dessa har liknande farmakodynamiska egenskaper. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för önskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ( $\sim 25\ 000$  mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ( $\sim 100\ 000$  mg) (se även avsnitt 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och distribution

#### *Olmesartanmedoxomil:*

Olmesartanmedoxomil är ett ”prodrug”. Det ombildas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten, olmesartan, av esteraser i tarmslemhinnan och i portvenblod under absorption från mag-tarmkanalen.

Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidokedjedel av medoxomil har påvisats i plasma eller excrement. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för olmesartan i tablettform var 25,6 %.

Genomsnittlig maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) av olmesartan uppnås inom ca 2 timmar efter oral dosering med olmesartanmedoxomil, och plasmakoncentrationerna av olmesartan ökar ungefär linjärt med ökande enskilda orala doser upp till ca 80 mg.

Mat hade minimal effekt på biotillgängligheten av olmesartan och därför kan olmesartanmedoxomil administreras med eller utan mat.

Inga kliniskt relevanta könsrelaterade skillnader i farmakokinetiken för olmesartan har observerats.

Olmesartan är i hög grad bundet till plasmaprotein (99,7 %), men potentialen för kliniskt signifikanta förskjutningsinteraktioner i proteinbindning mellan olmesartan och andra starkt bundna läkemedel som administreras samtidigt är låg (vilket bekräftades genom avsaknad av kliniskt signifikant interaktion mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av olmesartan till blodkroppar är försumbar. Genomsnittlig fördelningsvolym efter intravenös dosering är låg (16–29 liter).

#### *Hydroklortiazid:*

Efter oral administrering av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid i kombination var median tid till maximal koncentration av hydroklortiazid 1,5 till 2 timmar efter dosering. Hydroklortiazid är 68 % proteinbundet i plasma och dess skenbara fördelningsvolym är 0,83–1,14 liter/kg.

### Metabolism och eliminering

#### *Olmesartanmedoxomil:*

Total plasma clearance var vanligtvis 1,3 liter/timme (CV, 19 %) och relativt långsam jämfört med blodgenomströmningen i levern (ca 90 liter/timme). Efter en oral enkeldos med  $^{14}\text{C}$ -märkt olmesartanmedoxomil blev 10–16 % av den administrerade radioaktiviteten utsöndrad i urinen (huvuddelen inom 24 timmar efter dosadministrering). Den återstående delen av radioaktiviteten utvanns i faeces. Baserat på en systemtillgänglighet på 25,6 % kan det beräknas att absorberad olmesartan utsöndras både genom utsöndring via njurarna (ca 40 %) och utsöndring via galla o lever (ca 60 %). All återvunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan betydande metabolit detekterades. Den enterohepatiska återcirkuleringen av olmesartan är minimal. Eftersom en stor andel av olmesartan utsöndras via galla är användning till patienter med gallobstruktion kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Olmesartans terminala halveringstid varierade mellan 10 och 15 timmar efter upprepade oral dosering. "Steady state" uppnåddes efter de första få doserna och ingen ackumulering var tydlig efter 14 dagars upprepade dosering. Njurclearance var ca 0,5-0,7 liter/timme och oberoende av dosen.

#### *Hydroklortiazid:*

Hydroklortiazid metaboliseras inte i människa och utsöndras nästan helt som oförändrad aktiv substans i urin. Ca 60 % av den orala dosen elimineras som oförändrad aktiv substans inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250-300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10-15 timmar.

### **Olmetec Plus**

Den systemiska tillgängligheten av hydroklortiazid minskas med cirka 20 % vid samtidig administrering med olmesartanmedoxomil, men denna ringa minskning har ingen klinisk relevans. Olmesartans kinetik påverkas inte av samtidig administrering av hydroklortiazid.

#### Farmakokinetik hos speciella populationer

##### *Äldre (65 år och äldre):*

Hos hypertensiva patienter ökade olmesartans AUC vid "steady state" med ca 35 % hos äldre (65-75 år) och ca 44 % hos mycket äldre ( $\geq 75$  år) jämfört med den yngre åldersgruppen (se avsnitt 4.2). Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid minskas hos både friska och hypertensiva äldre personer jämfört med unga friska frivilliga.

##### *Nedsatt njurfunktion:*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade olmesartans AUC vid "steady state" med 62 %, 82 % och 179 % hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontroller (se avsnitt 4.2, 4.4).

Halveringstiden för hydroklortiazid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

##### *Nedsatt leverfunktion:*

Efter en oral engångsadministrering var AUC-värdena för olmesartan 6 % och 65 % högre hos patienter med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion, än hos motsvarande friska kontroller. Olmesartans obundna fraktion 2 timmar efter dosering hos friska försökspersoner, hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, var 0,26 %, 0,34 % respektive 0,41 %. Efter upprepade dosering till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var genomsnittligt AUC för olmesartan återigen ca 65 % högre än motsvarande friska kontroller. Genomsnittliga  $C_{max}$ -värden för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4).

Nedsatt leverfunktion påverkar inte farmakokinetiken för hydroklortiazid signifikant.

### **Läkemedelsinteraktioner**

#### *Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:*

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3750 mg kolesevelamhydroklorid till friska försökspersoner resulterade i 28 % minskning av  $C_{max}$  och 39 % minskning i AUC för olmesartan. Lägre effekt, 4 % respektive 15 % minskning av  $C_{max}$  och AUC, observerades när olmesartanmedoxomil administrerades 4 timmar före kolesevelamhydroklorid.

Elimineringshalveringstiden för olmesartan minskade med 50-52 % oavsett om det administrerades samtidigt eller 4 timmar före kolesevelamhydroklorid (se avsnitt 4.5).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den toxiska potentialen för kombinationen av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier vid upprepad oral dosering i upp till 6 månader hos råtta och hund.

Som för varje enskild komponent och andra läkemedel i denna grupp var kombinationens toxikologiska målorgan njurarna. Kombinationen av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid gav funktionella njurförändringar (ökat serumreaktväve och serumkreatinin). Höga doser orsakade tubulär degenerering och regenerering av njurarna hos råtta och hund, förmodligen via en förändrad renal hemodynamik (nedsatt njurperfusion orsakad av hypotoni med tubulär hypoxi och tubulär celldegenerering). Dessutom orsakade kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin och hematokrit) och minskad hjärtvikt hos råtta.

Dessa effekter har också observerats för andra AT<sub>1</sub>-receptorantagonister och för ACE-hämmare och verkar ha inducerats av den farmakologiska mekanismen vid höga doser olmesartanmedoxomil, och verkar inte vara relevanta för människa vid rekommenderade terapeutiska doser.

Genotoxicitetsstudier med kombinerad olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid samt de enskilda komponenterna har inte visat några tecken på kliniskt relevant genotoxisk aktivitet.

Den karcinogena potentialen för en kombination av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid undersöktes inte eftersom det inte finns några tecken på relevanta karcinogena effekter för de två enskilda komponenterna vid klinisk användning.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet hos möss eller råtta som behandlades med olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid i kombination. Som förväntat av denna klass av läkemedel observerades fostertoxicitet hos råtta vilket framgår av signifikant minskad kroppsvikt hos foster vid behandling med kombinationer av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid under dräktigheten (se avsnitt 4.3, 4.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Lågsubstituerad hyprosol  
Hyprolos  
Magnesiumstearat

#### *Tablettdragering*

Talk  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid, gul (E172)  
Järnoxid, röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Laminerad polyamid/aluminium/polyvinylklorid//aluminium blisterförpackning.

Förpackningar med 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 och 10 x 28 filmdragerade tabletter.

Förpackningar med perforerade endosblister med 10, 50 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>**

Inga särskilda anvisningar

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg: 21332

Olmotec Plus 20 mg/25 mg: 21333

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.03.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 20.1.2015

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.03.2022