

 8. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka", filmovertrukne tabletter**

**20+12,5 mg og 20+25 mg**

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

29821

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

20 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

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

 20 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

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

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

20 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til næsten hvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, mærket med C1 på den ene side af tabletten, med diameter 9 mm.

20 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til næsten hvide, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, mærket med C2 på den ene side af tabletten, dimensioner 12 mm×6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af essentiel hypertension.

De fastdoserede kombinationer Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" 20 mg/12,5 mg og 20 mg/25 mg er indiceret til voksne patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtrykskontrol med olmesartanmedoxomil alene.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" er ikke beregnet til indledende behandling, men til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtrykskontrol med 20 mg olmesar­tanmedoxomil alene. Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" administreres 1 gang daglig med eller uden fødeindtagelse.

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

20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydrochlorthiazid kan administreres til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtrykskontrol med olmesartanmedoxomil 20 mg alene.

20 mg olmesartanmedoxomil/25 mg hydrochlorthiazid kan administreres til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtrykskontrol med 20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydrochlorthiazid.

*Ældre (65 år eller derover)*

Ældre personer bør have kombinationen med samme dosering som beskrevet for voksne.

*Nedsat nyrefunktion*

 Når Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" anvendes til patienter med let til moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance på 30-60 ml/min), tilrådes periodisk kontrol af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). Olmesartan medoxomil/hydro­chlorothiazide "Krka" er kontraindiceret hos patienter med alvorlig nyrefunktions­nedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

 *Nedsat leverfunktion*

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

Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" bør ikke anvendes til patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.3, 5.2), kolestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

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

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre sulphonamidderivater (da hydrochlorthiazid er et sulphonamidderiveret lægemiddel).

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

Refraktorisk hypokaliæmi, hypercalciæmi, hyponatriæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

Alvorlig leverfunktionsnedsættelse, kolestase og obstruktiv galdevejslidelse.

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

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Intravaskulær volumendepletering

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

Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-aldosteron-systemet

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

Renovaskulær hypertension

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

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter med alvorlig nyrefunktionsnedsættelse (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med let til moderat nyrefunktions­nedsættelse (kreatinin-clearance ≥ 30 ml /min, < 60 ml/min). Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid bør dog administreres med forsigtighed til denne patientgruppe, og periodisk kontrol af serum-kalium, kreatinin og urinsyre anbefales. Azotæmi kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion ved brug af thiaziddiuretika. Ved påvisning af progredierende nyreinsufficiens skal behandlingen nøje revurderes, og seponering af diuretikum bør overvejes. Der er ingen erfaring med administration af kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid til patienter med nylig nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Der er aktuelt ingen erfaring med olmesartanmedoxomil hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Endvidere kan mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen under thiazidbehandling udløse coma hepaticum hos patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom. Derfor skal der udvises forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydro­chlorthiazid er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, kolestase og galdevejsobstruktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Aorta- og mitralstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

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

Primær aldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, som virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Kombinationen af olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Metaboliske og endokrine virkninger

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

Stigning i kolesterol og triglycerider er kendte bivirkninger af thiaziddiuretika.

Hos nogle patienter i thiazidbehandling kan der opstå hyperurikæmi eller regulær urinsyregigt.

Forstyrrelser i elektrolytbalancen

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

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

Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrose, patienter, der oplever hurtig diurese, patienter med utilstrækkelig elektrolytindtagelse per os, samt hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5).

Omvendt kan der forekomme hyperkaliæmi på grund af antagonisme ved angiotensin II-receptorerne (AT1), som skyldes olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationens indhold af olmesartanmedoxomil, især ved nedsat nyrefunktion og/eller hjertesvigt og diabetes mellitus.

Patienter i risikogruppen bør have passende kontrol af serum-kalium. Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller salttilskud med kalium samt andre lægemidler, der kan øge kaliums serumkoncentration (f.eks. heparin) bør anvendes med forsigtighed sammen med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationen (se pkt. 4.5).

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

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

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

Der kan opstå hyponatriæmi ved overhydrering hos ødematøse patienter i meget varmt vejr.

Lithium

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes samtidig administration af kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid og lithium (se pkt. 4.5).

Sprue-lignende enteropati

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af svær, kronisk diarré med omfattende vægttab hos patienter, der tager olmesartan i nogle få måneder eller år efter initiering af behandlingen. Det skyldes muligvis en lokaliseret forsinket overfølsomhedsreaktion. Tarmbiopsier hos patienter har ofte påvist villøs atrofi. Hvis en patient får disse symptomer under behandling med olmesartan, bør andre ætiologier udelukkes. Det bør overvejes at seponere olmesartanmedoxomil, hvis en anden ætiologi ikke påvises. I tilfælde, hvor symptomerne går over, og der er bekræftet sprue-lignende enteropati ved biopsi, bør behandlingen med olmesartanmedoxomil ikke genoptages.

Etniske forskelle

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

Dopingtest

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

Graviditet

Behandling med AIIRA’er bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIRA’er anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet konstateres, bør behandling med AIIRA’er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Andet

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

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

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

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Non-melanom hudkræft

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

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

Akut respiratorisk toksicitet

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

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis indenfor få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af lægemidlet. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan være kendt sulfonamid- eller penicillinallergi.

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

**Potentielle interaktioner relateret til både olmesartanmedoxomil og hydrochlor­thiazid**

***Samtidig brug frarådes***

Lithium

Reversible stigninger i serum-lithium og toksicitet er indberettet i forbindelse med samtidig administration af lithium og angiotensinkonverterende enzymhæmmere samt i sjældne tilfælde angiotensin II-receptorantagonister. Endvidere nedsættes lithiums renale clearance af thiazider, hvorved der er en risiko for øget lithiumtoksicitet. Brug af kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid og lithium frarådes derfor (se pkt. 4.4). Hvis det bliver nødvendigt at anvende kombinationen, anbefales omhyggelig overvågning af serum-lithium.

***Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug***

Baclofen

Den antihypertensive virkning kan blive forstærket.

Nonsteroide antiinflammatoriske midler

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

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

 ***Samtidig anvendelse, som der skal tages højde for***

Amifostin

Den antihypertensive virkning kan blive forstærket.

Andre antihypertensive midler

Samtidig brug af andre antihypertensiva kan forstærke den blodtrykssænkende virkning af olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationen.

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva

Forstærkelse af ortostatisk hypotension kan forekomme.

**Mulige interaktioner relateret til olmesartanmedoxomil**

***Samtidig brug frarådes***

Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet

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

Det galdesyrebindende stof colesevelam

Ved kombination med galdesyrebindende stoffer som colesevelamhydrochlorid reduceres den systemiske eksponering og den maksimale plasmakoncentration af olmesartan, og t1/2 reduceres. Administration af olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før colesevelam­hydrochlorid nedsætter interaktionen. Det bør overvejes at administrere olmesartan­medoxomil mindst 4 timer før en dosis colesevelamhydrochlorid (se pkt. 5.2).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosterin-systemet (RAAS)

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

***Yderligere information***

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

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

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

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

**Potentielle interaktioner relateret til hydrochlorthiazid**

***Samtidig brug frarådes***

Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet:

Den kaliumdepleterende virkning af hydrochlorthiazid (se pkt. 4.4) kan blive forstærket ved samtidig administration af andre lægemidler, der sættes i forbindelse med kaliumtab og hypokaliæmi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, kortikosteroider, adrenokortikotrope hormoner, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillinnatrium eller salicylsyrederivater). Samtidig brug af disse lægemidler frarådes derfor.

***Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug***

Calciumsalte

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

Cholestyramin og colestipol-resiner

Nedsat absorption af hydrochlorthiazid ved tilstedeværelse af anioniske substitutions-resiner.

Digitalisglykosider

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

Lægemidler, der påvirkes af forstyrrelser i serum-kalium

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

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

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin)

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

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden)

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

Antidiabetika (orale midler og insulin)

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

Metformin

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

Betablokkere og diazoxid

Thiazider kan forstærke den hyperglykæmiske virkning af betablokkere og diazoxid.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin)

Virkningen af pressoraminer kan blive svækket.

Lægemidler, der anvendes til behandling af urinsyregigt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

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

Amantadin

Thiazid kan øge risikoen for bivirkninger af amantadin.

Cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

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

Salicylater

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

Methyldopa

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

Ciclosporin

Samtidig behandling med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og urinsyregigt-lignende komplikationer.

Tetracycliner

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet (se pkt. 4.3)

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

*Olmesartanmedoxomil*

|  |
| --- |
| Anvendelse af AIIRA'er kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Anvendelse af AIIRA'er er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4) |

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II-receptorhæmmere (AIIRA'er), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIRA’er i 2. og 3. trimester vides at inducere føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for AIIRA’er har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA’er, bør observeres omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

*Hydrochlorthiazid*

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, specielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af denne i andet og tredje trimester kompromittere føto-placental perfusion og kan forårsage føtale og neonatale bivirkninger, såsom ikterus, forstyrrelse af elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid må ikke bruges mod graviditetsødem, forhøjet blodtryk under graviditet eller svangerskabsforgiftning på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlig virkning på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

*Olmesartanmedoxomil*

Da der ikke er tilgængelig information vedrørende anvendelse af Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" under amning, frarådes det at anvende Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka", og alternative behandlinger med en mere kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under amning foretrækkes, især hvis barnet er nyfødt eller præmaturt.

*Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i human mælk. Thiazider i store doser medfører voldsomme diureser og kan hæmme mælkeproduktionen.

Det frarådes at anvende Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" i ammeperioden. Hvis Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" anvendes i ammeperioden bør der anvendes lavest mulige doser.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid påvirker i mindre eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan lejlighedsvist forekomme svimmelhed eller træthed hos patienter i antihypertensiv behandling, hvilket kan påvirke reaktionsevnen.

**4.8 Bivirkninger**

 De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid er hovedpine (2,9 %), svimmelhed (1,9 %) og træthed (1,0 %).

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

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

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

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

Følgende terminologi er brugt til at klassificere forekomsten af bivirkninger:

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| MedDRASystem­organklasse | Bivirkninger | Hyppighed |
| Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid | olmesartan-medoxomil | hydrochlor-thiazid |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Sialadenitis |  |  | Sjælden |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)1 |  |  | Ikke kendt |
| Blod og lymfesystem | Aplastisk anæmi |  |  | Sjælden |
| Knoglemarvsdepression |  |  | Sjælden |
| Hæmolytisk anæmi |  |  | Sjælden |
| Leukopeni |  |  | Sjælden |
| Neutropeni/agranulocytose |  |  | Sjælden |
| Trombocytopeni |  | Ikke almindelig | Sjælden |
| Immunsystemet | Anafylaktiske reaktioner |  | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Metabolisme og ernæring | Appetitmangel |  |  | Ikke almindelig |
| Glykosuri |  |  | Almindelig |
| Hypercalcæmi |  |  | Almindelig |
| Hyperkolesterolæmi | Ikke almindelig |  | Meget almindelig |
| Hyperglykæmi |  |  | Almindelig |
| Hyperkaliæmi |  | Sjælden |  |
| Hypertriglyceridæmi | Ikke almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hyperurikæmi | Ikke almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hypochloræmi |  |  | Almindelig |
| Hypochloræmisk alkalose |  |  | Meget sjælden |
| Hypokaliæmi |  |  | Almindelig |
| Hypomagnesiæmi |  |  | Almindelig |
| Hyponatriæmi |  |  | Almindelig |
| Hyperamylasæmi |  |  | Almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Apati |  |  | Sjælden |
| Depression |  |  | Sjælden |
| Rastløshed |  |  | Sjælden |
| Søvnforstyrrelser |  |  | Sjælden |
| Nervesystemet | Konfusion |  |  | Almindelig |
| Kramper |  |  | Sjælden |
| Bevidsthedsforstyrrelser (f.eks. bevidsthedstab) | Sjælden |  |  |
| Svimmelhed/uklarhed | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hovedpine | Almindelig | Almindelig | Sjælden |
| Appetitløshed |  |  | Ikke almindelig |
| Paræstesi |  |  | Sjælden |
| Ortostatisk svimmelhed | Ikke almindelig |  |  |
| Somnolens | Ikke almindelig |  |  |
| Synkope | Ikke almindelig |  |  |
| Øjne | Nedsat tåreflåd |  |  | Sjælden |
| Forbigående uskarpt syn |  |  | Sjælden |
| Forværring af eksisterende nærsynethed |  |  | Ikke almindelig |
| Xantopsi |  |  | Sjælden |
| Choroidal effusion, akut myopia, akut snævervinklet glaukom |  |  | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | Vertigo | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Sjælden |
| Hjerte | Angina pectoris |  | Ikke almindelig |  |
| Hjertearytmier |  |  | Sjælden |
| Palpitationer | Ikke almindelig |  |  |
| Vaskulære sygdomme | Emboli |  |  | Sjælden |
| Hypotension | Ikke almindelig | Sjælden |  |
| Nekrotiserende angiitis (vaskulitis, kutan vaskulitis) |  |  | Sjælden |
| Ortostatisk hypotension | Ikke almindelig |  | Ikke almindelig |
| Trombose |  |  | Sjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Bronkitis |  | Almindelig |  |
| Hoste | Ikke almindelig | Almindelig |  |
| Dyspnø |  |  | Sjælden |
| Interstitiel pneumoni |  |  | Sjælden |
| Faryngitis |  | Almindelig |  |
| Lungeødem |  |  | Sjælden |
| Åndedrætsbesvær |  |  | Ikke almindelig |
| Rhinitis |  | Almindelig |  |
| Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) |  |  | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominalsmerter | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Obstipation |  |  | Almindelig |
| Diarré  | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Dyspepsi | Ikke almindelig | Almindelig |  |
| Maveirritation |  |  | Almindelig |
| Gastroenteritis |  | Almindelig |  |
| Meteorisme |  |  | Almindelig |
| Kvalme | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Pankreatitis |  |  | Sjælden |
| Paralytisk ileus |  |  | Meget sjælden |
| Opkastning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Sprue-lignende enteropati(se pkt. 4.4) |  | Meget sjælden |  |
| Lever og galdeveje | Akut cholecystitis |  |  | Sjælden |
| Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus) |  |  | Sjælden |
| Autoimmun hepatitis2 |  | Hyppighed ikke kendt |  |
| Hud og subkutane væv | Allergisk dermatitis |  | Ikke almindelig |  |
| Anafylaktiske hudreaktioner |  |  | Sjælden |
| Angioneurotisk ødem | Sjælden | Sjælden |  |
| Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner |  |  | Sjælden |
| Eksem | Ikke almindelig |  |  |
| Erytem |  |  | Ikke almindelig |
| Eksantem |  | Ikke almindelig |  |
| Lysfølsomhedsreaktioner |  |  | Ikke almindelig |
| Pruritus |  | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Purpura |  |  | Ikke almindelig |
| Udslæt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Reaktivering af kutan lupus erythematosus |  |  | Sjælden |
| Toksisk epidermal nekrolyse |  |  | Sjælden |
| Urticaria | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | Ikke almindelig |  |  |
| Artritis |  | Almindelig |  |
| Rygsmerter | Ikke almindelig | Almindelig |  |
| Muskelkramper | Ikke almindelig | Sjælden |  |
| Muskelsvækkelse |  |  | Sjælden |
| Myalgi | Ikke almindelig | Ikke almindelig |  |
| Smerter i ekstremitet | Ikke almindelig |  |  |
| Parese |  |  | Sjælden |
| Skeletsmerter |  | Almindelig |  |
| Nyrer og urinveje | Akut nyresvigt | Sjælden | Sjælden |  |
| Hæmaturi | Ikke almindelig | Almindelig |  |
| Interstitiel nefritis |  |  | Sjælden |
| Nyreinsufficiens |  | Sjælden |  |
| Nyredysfunktion |  |  | Sjælden |
| Urinvejsinfektion |  | Almindelig |  |
| Det reproduktive system og mammae | Erektil dysfunktion | Ikke almindelig |  | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Asteni | Almindelig | Ikke almindelig |  |
| Brystsmerter | Almindelig | Almindelig |  |
| Ansigtsødem |  | Ikke almindelig |  |
| Træthed | Almindelig | Almindelig |  |
| Feber |  |  | Sjælden |
| Influenza­lignende symptomer |  | Almindelig |  |
| Letargi |  | Sjælden |  |
| Utilpashed | Sjælden | Ikke almindelig |  |
| Smerter |  | Almindelig |  |
| Perifert ødem | Almindelig | Almindelig |  |
| Svaghed | Ikke almindelig |  |  |
| Undersøgelser | Forhøjet alanin-aminotransferase | Ikke almindelig |  |  |
| Forhøjet aspartat-aminotransferase | Ikke almindelig |  |  |
| Forhøjet serumcalcium | Ikke almindelig |  |  |
| Forhøjet serumkreatinin | Ikke almindelig | Sjælden | Almindelig |
| Forhøjet kreatinphosphokinase i blodet |  | Almindelig |  |
| Forhøjet blodglucose | Ikke almindelig |  |  |
| Nedsat hæmatokrit | Sjælden |  |  |
| Nedsat hæmoglobin | Sjælden |  |  |
| Forhøjede serumlipider | Ikke almindelig |  |  |
| Nedsat serumkalium | Ikke almindelig |  |  |
| Forhøjet serumkalium | Ikke almindelig |  |  |
| Forhøjet plasmakarbamid | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Forhøjet plasmakarbamid (BUN) | Sjælden |  |  |
| Forhøjet serumurat  | Sjælden |  |  |
| Forhøjet gamma-glutamyltransferase | Ikke almindelig |  |  |
| Forhøjede leverenzymer |  | Almindelig |  |

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

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

Der er rapporteret enkelte tilfælde af rhabdomyolyse med tidsmæssigt sammenfald med indtagelse af angiotensin II-receptorantagonister.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 Der foreligger ingen særlige oplysninger om virkningen eller behandling af overdosering med kombinationen olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid. Patienten skal overvåges nøje, og der gives symptomatisk og understøttende behandling. Behandlingen afhænger af, hvor lang tid der er gået siden indtagelse, og hvor svære symptomerne er. Blandt de metoder, der kan anvendes, er fremprovokering af opkastning og/eller ventrikelskylning. Aktivt kul kan være effektivt til behandling af overdosering. Serum-elektrolytter og -kreatinin bør måles hyppigt. I tilfælde af hypotension anbringes patienten i rygleje, og der gives snarest salt- og væskeerstatning.

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

Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt olmesartan og hydrochlorthiazid kan fjernes ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA08.

**Virkningsmekanisme/Farmakodynamisk virkning**

Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, og et diuretikum af thiazidgruppen, hydrochlorthiazid. Kombinationen af disse indholdsstoffer medfører en additiv antihypertensiv virkning, hvorved der opnås større blodtrykssænkning end med blot den ene af komponenterne.

En daglig dosis Olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide "Krka" giver en effektiv og jævn blodtrykssænkning hen over et 24-timers dosisinterval.

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

I forbindelse med hypertension bevirker olmesartanmedoxomil et dosisafhængigt, lang-varigt fald i det arterielle blodtryk. Der er ikke påvist hypotension efter første dosis, takyfylaksi under langtidsbehandling eller rebound hypertension efter brat indstilling af behandlingen.

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

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

Olmesartanmedoxomils virkning på mortalitet og morbiditet kendes endnu ikke.

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

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

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

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

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

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

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

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Kombinationen olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid giver additiv blodtryks­reduktion, som øges med doseringen af de enkelte komponenter.

I de samlede placebokontrollerede studier medførte administration af kombinationer på 20/12,5 mg og 20/25 mg olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid gennemsnitlig systolisk/ diastolisk blodtrykssænkning ved trough-koncentrationer på henholdsvis 12/7 mmHg og 16/9 mmHg.

Alder og køn havde ingen klinisk relevant virkning på respons på kombinationsbehandling med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid.

Administration af 12,5 mg og 25 mg hydrochlorthiazid til patienter, der ikke var velkontrollerede med olmesartanmedoxomil 20 mg som monoterapi, medførte yderligere reduktion i det systoliske/diastoliske døgnblodtryk målt ved ambulant blodtrykskontrol på henholdsvis 7/5 mmHg og 12/7 mmHg og sammenlignet med olmesartanmedoxomil som monoterapi. Den yderligere reduktion i gennemsnitligt systolisk/diastolisk blodtryk ved trough-koncentrationen sammenlignet med baseline var henholdsvis 11/10 mmHg og 16/11 mmHg.

Virkningen af kombinationsterapi med olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid blev opretholdt ved langtidsbehandling (1 år). Seponering af olmesartanmedoxomil med eller uden samtidig behandling med hydrochlorthiazid medførte ikke rebound hypertension.

Det vides endnu ikke, hvordan den fast doserede kombination med olmesartan­medoxomil/hydrochlorthiazid påvirker mortalitet og kardiovaskulær morbiditet.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

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

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecelle­karcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172,462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 **Absorption og fordeling**

Olmesartanmedoxomil

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

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

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

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

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

Hydrochlorthiazid

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

**Biotransformation og elimination**

Olmesartanmedoxomil

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

Den terminale eliminationshalveringstid varierede mellem 10 og 15 timer efter gentagne doser peroralt. Steady-state indtraf efter de første få doser, og der var ikke tegn på yderligere kumulation efter 14 dage med gentagne doser. Renal clearance var ca. 0,5-0,7 l/time og var uafhængig af dosis.

Hydrochlorthiazid

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

Kombinationen af olmesartanmedoxomil og hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazids systemiske tilgængelighed reduceres med ca. 20 %, når stoffet gives sammen med olmesartanmedoxomil, men dette beskedne fald har ingen klinisk relevans. Olmesartans farmakokinetik påvirkes ikke ved administration sammen med hydrochlor­thiazid.

**Farmakokinetik hos særlige populationer**

*Ældre (over 65 år*

Hos hypertensive patienter øgedes AUC for olmesartan ved steady-state med ca. 35 % hos ældre i alderen 65–75 år og med ca. 44 % hos ældre patienter ≥75 år sammenlignet med voksne <65 år (se pkt. 4.2).

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

Hydrochlorthiazids halveringstid forlænges hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Efter en enkelt oral administration var AUC for olmesartan henholdsvis 6 % og 65 % højere hos patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. 2 timer efter indgift til raske forsøgspersoner, til patienter med let leverfunktionsnedsættelse og til patienter med moderat leverfunktions­nedsættelse var den ubundne fraktion af olmesartan henholdsvis 0,26 %, 0,34 % og 0,41 %.

Efter gentagne doser til patienter med moderat nedsat leverfunktion var olmesartans gennemsnitlige AUC igen ca. 65 % højere end hos de tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans gennemsnitlige værdier for Cmax var de samme hos patienter med nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner. Olmesartanmedoxomil er ikke evalueret hos patienter med svær leverfunktions­nedsættelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverfunktionsnedsættelse påvirker ikke hydrochlorthiazids farmakokinetik i væsentlig grad.

**Lægemiddelinteraktioner**

*Det galdesyrebindende stof colesevelam*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Olmesartanmedoxomil/hydrochlorthiazid-kombinationer blev undersøgt for toksicitet i toksicitetsstudier med gentagne orale doser i op til 6 måneder hos rotter og hunde.

Som det er tilfældet med de enkelte stoffer og andre lægemidler i denne gruppe var nyren det væsentligste toksikologiske målorgan for kombinationen. Kombinationen olmesartanmedoxomil/ hydrochlorthiazid inducerede forandringer i nyre­funktionen (forhøjet serum-carbamid og serum-kreatinin). Høje doser medførte tubulær renal degeneration og regeneration hos rotter og hunde, formentlig i kraft af en ændring i renal hæmodynamik (nedsat renal perfusion på grund af hypotension med tubulær hypoksi og tubulær celledegeneration). Endvidere medførte olmesartanmedoxomil/ hydrochlorthiazid-kombinationen et fald i parametre vedrørende de røde blodlegemer (erytrocyttal, hæmoglobin og hæmatokrit) og en reduktion af hjertets vægt hos rotter.

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

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

Den potentielle karcinogenicitet af olmesartanmedoxomil er ikke undersøgt, da det ikke var påvist, at olmesartanmedoxomil udviste relevant karcinogenicitet i klinisk brug.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Tabletovertræk

Titandioxid (E171)

Talcum

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3000

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blister (OPA/Alu/PVC-folie, Alu-folie), i en æske.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 KRKA, d.d., Novo mesto

 Šmarješka cesta 6

 8501 Novo mesto

 Slovenien

 **Repræsentant**

 KRKA Sverige AB

 Göta Ark 175

 118 72 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 20+12,5 mg: 56073

20+25 mg: 56074

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. maj 2024