

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Olmotec Plus 20 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Olmotec Plus 20 mg/25 mg tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 110,7 mg laktoosimonohydraattia.
Olmotec Plus 20 mg/25 mg tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 98,2 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti: Punertavankeltainen, pyöreä, 8,5 mm kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa yhdellä puolella merkintä C22.
Olmotec Plus 20 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti: Vaaleanpunertava, pyöreä, 8,5 mm kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa yhdellä puolella merkintä C24.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Olmotec Plus -yhdistelmävalmiste on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä olmesartaanimedoksomiililla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Olmotec Plus -tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi hoidon aloitukseen, vaan niiden potilaiden hoitoon, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksomiilihoidolla yksinään käytettynä. Olmotec Plus otetaan kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai ilman aterialla.

Lääkityksen vaihtamista suoraan 20 mg olmesartaanimedoksomiili-monoterapiasta kiinteään lääkeaineyhdistelmään voidaan harkita, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista ja kun otetaan huomioon, että olmesartaanimedoksomiilin suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan noin 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 5.1). Annoksen titrausta valmisteen vaikuttavien aineosien perusteella suositellaan seuraavasti:

20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältäviä tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan yksinomaan optimaalisen monoterapiana käytetyn 20 mg:n olmesartaanimedoksomiilihoidon avulla.

20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia sisältävää yhdistelmävalmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä yhdistelmällä.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoitoon suositellaan samaa yhdistelmävalmisteanosta kuin muillekin aikuisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun Olmetec Plus -tabletteja käytetään potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30 - 60 ml/min), munuaistoiminnan säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Olmetec Plus -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Olmetec Plus -tabletteja on käytettävä varoen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos potilas sairastaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, ja enimmäisannosta 20 mg kerran päivässä ei saa ylittää. Diureetti- ja/tai muuta verenpainelääkitystä käyttävien potilaiden verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti, jos heillä on myös maksan vajaatoiminta. Olmesartaanimedoksomiilin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole kokemusta. Olmetec Plus -tabletteja ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2), kolestaasia ja sappitietukosta sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Olmetec Plus -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillinen vettä) kanssa. Tablettia ei saa pureskella ja se on otettava joka päivä samaan aikaan päivästä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamidijohdannaisille (koska hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdannainen).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Refraktaarinen hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja oireinen hyperurikemia.

Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteiden tukokset.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Olmotec Plus -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravas kulaarisen volyymin vaje:

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla veritilavuus on pienentynyt ja/tai ilmenee natriumin vaje voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on hoidettava ennen Olmetec Plus -valmisteen antamista.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut:

Potilailla, joilla verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, mukaan lukien munuaishäiriön ahtauma), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, atsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisena akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molempinpuolinen munuaishäiriöiden tai vain yhden toimivan munuaisten häiriöiden ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissierrot:

Olmotec Plus -tabletteja ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) (katso kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Tällaisille potilaille Olmetec Plus -valmistetta on kuitenkin käytettävä varoen ja säännöllistä seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden seuranta suositellaan.

Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos todetaan etenevä munuaisten vajaatoiminta, hoito on arvioitava huolellisesti uudelleen ja diureettihoidon keskeyttämistä on syytä harkita. Olmetec Plus -tablettien käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissierro, ei ole kokemusta.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta:

Tällä hetkellä ei ole kokemusta olmesartaanimedoksomiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Lisäksi neste- ja elektrolyyttitasapainon vähäiset muutokset tiatsidihoidon aikana voivat aiheuttaa maksakooman potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus. Tämän takia lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen (katso kohta 4.2). Olmetec Plus -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteiden tukos (ks. kohdat 4.3, ja 5.2).

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia:

Kuten muidenkin vasodilataattorien käytön yhteydessä erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläppäahtauma tai hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Primaarinen aldosteronismi:

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Olmetec Plus -tabletteja ei suositella näille potilaille.

Aineenvaihdunta ja umpieritys:

Tiatsidihoito voi heikentää glukoositoleranssia. Diabeetikoiden insuliinilääkityksen tai oraalisesti sokeritautilääkityksen annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Tiatsididiureettihoidon liittyvänä haittavaikutuksena tiedetään esiintyvän kolesterolin ja triglyseriditasojen nousua. Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt:

Diureettihoidon saavien potilaiden seerumin elektrolyytit on syytä määrittää säännöllisesti sopivien väliajoin.

Tiatsidit, mukaan lukien hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia merkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikotus, letargia, väsymys, rauhattomuus, lihaskivut tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi, tai jotka saavat tehokasta diureesihoitoa tai riittämättömästi elektrolyyttejä oraalisesti, tai jotka samanaikaisesti saavat kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohta 4.5). Toisaalta Olmetec Plus -valmisteen olmesartaanimedoksomiili-komponentin aiheuttaman angiotensiini II:n reseptorien (AT₁) antagonismin takia voi esiintyä hyperkalemiaa, varsinkin munuaisten vajaatoiminnan ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumtason riittävää seuranta suositellaan. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita ja muita lääkevalmisteita, jotka voivat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini) on käytettävä varoen yhdessä Olmetec Plus -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Ei ole osoitettu, että olmesartaanimedoksomiili vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä, eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin eritystä virtsaan ja aiheuttaa ajoittain seerumin kalsiumtason vähäistä nousua potilailla, joilla ei tiedetä olevan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasten liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhastoimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin eritystä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Diluutiohyponatremiaa voi esiintyä edeemapotilailla kuumalla säällä.

Litium:

Muiden angiotensiini II-reseptorin salpaajia ja tiatsideja sisältävien lääkkeiden tavoin, Olmetec Plus -valmisteen ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (katso kohta 4.5).

Keliakiatyypinen suolisairaus:

Olmesartaania käyttävillä potilailla on joitakin kuukausia tai vuosia kestäneen hoidon jälkeen raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteista kroonista ripulia, jonka syynä on mahdollisesti paikallinen viivästynyt yliherkkyysreaktio ja johon liittyy huomattavaa laihtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana ilman muuta ilmeistä syytä, olmesartaanahoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei helpota viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, on harkittava erikoislääkärin (esimerkiksi gastroenterologin) konsultointia.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Etniset erot:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiliin verenpainetta alentava vaikutus on hieman heikompi mustaihoisilla kuin valkoisilla. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

Doping-testaus:

Tämän lääkevalmisteeseen sisältyvä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen doping-testissä.

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muuta:

Arterioskleroosipotilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus, on aina olemassa riski, että liiallinen verenpaineen lasku johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Hydroklooritiatsidista aiheutuvia yliherkkyysoireita voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin esiintynyt allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta reaktiot ovat kuitenkin todennäköisempiä potilailla, joilla näitä on aiemmin esiintynyt.

SLE:n (systeminen lupus erythematosus) pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät sekä olmesartaanime doksomiiliin että hydroklooritiatsidiin:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium:

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja lisääntynyttä toksisuutta on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja ACE:n estäjiä ja harvinaisissa tapauksissa käytettäessä angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Lisäksi tiatsidit heikentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä vuoksi litiumin toksisuusriski voi suurentua. Tämän takia Olmetec Plus -tablettien ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (katso kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Baklofeeni:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Tulehduskipulääkkeet:

Tulehduskipulääkkeet (ts. asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk), COX 2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) voivat vähentää tiatsididiureettien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Joillakin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. nestehukasta kärsivillä tai iäkkäillä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien aineiden samanaikainen käyttö voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Tämän takia yhdistelmän käytössä on oltava varovainen, etenkin iäkkäiden potilaiden osalta. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoimintaa on seurattava yhdistelmähoidon alussa ja ajoittain myös myöhemmin.

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

Amifostiini:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet:

Olmetec Plus -valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Alkoholi, barbituraatit, narkootiset aineet tai masennuslääkkeet:

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Olmesartaanimedoksomiliin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat tai aliskireeni:

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

Muiden reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten mukaan kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti lisäävien lääkkeiden (esim. hepariinin, ACE:n estäjien) samanaikainen käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Jos kaliumpitoisuuteen vaikuttavia lääkkeitä määrätään samanaikaisesti Olmetec Plus -valmisteen kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuraamista suositellaan.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin systeemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$). Olmesartaanimedoksomiliin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksomiliin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Muuta

Antasidihoidon jälkeen (alumiinimagnesiumhydroksidi) havaittiin olmesartaanimedoksomiliin hyötyosuuden vähäistä pienenemistä.

Olmesartaanimedoksomililla ei ollut merkittävää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan tai digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Olmesartaanimedoksomiliin ja pravastatiinin samanaikaisella käytöllä ei ollut terveillä vapaaehtoisilla kliinisesti merkittävää vaikutusta kummankaan farmakokinetiikkaan.

Olmesartaanilla ei ollut kliinisesti merkittävää estovaikutusta *in vitro* ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 eikä sillä ollut indusoivaa vaikutusta rotan sytokromi P450 -aktiivisuuteen tai vaikutus siihen oli hyvin vähäinen. Olmesartaanin ja edellä mainittujen sytokromi P450 -entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä ei ole odotettavissa kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Hydroklooritiatsidiin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

Muut samanaikaisesti annetut lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kaliumvajetta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, laksatiivit, kortikosteroidit, ACTH, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliininatium (G-penisilliini) tai salisyylihappojohdokset) voivat voimistaa hydroklooritiatsidin kaliumia vähentävää vaikutusta (ks. kohta 4.4). Tämän vuoksi näiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat:

Tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erittymisen takia. Jos kalsiumlisän käyttäminen on tarpeen, seerumin kalsiumpitoisuutta on syytä seurata ja tarvittaessa muuttaa kalsiumannosta.

Kolestyramiini ja kolestipoli:

Anioninvaihtohartsit häiritsevät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Digitalisglykosidit:

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voi edistää digitaalisen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmaantumista.

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöillä on vaikutusta:

Seerumin kaliumtason ja EKG:n säännöllistä seurantaa suositellaan, kun Olmetec Plus -valmistetta käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet), ja sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa torsades de pointes -kammiotakykardiaa (kääntyvien kärkien takykardiaa) (kuten eräät rytmihäiriölääkkeet), kun hypokalemia on altistava tekijä:

- Luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi).
- Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi).
- Eräät psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli).
- Muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, i.v. vinkamiini).

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini):

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni):

Tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuus lisääntyy ruuansulatuskanavan motiliteetin ja mahan tyhjenemisnopeuden hidastumisen takia.

Diabeteslääkkeet (oraaliset ja insuliini):

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoositoleranssiin. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. 4.4).

Metformiini:

Metformiinia on käytettävä varoen maitohappoasidoosin riskin takia, mikä johtuu hydroklooritiatsidin käyttöön liittyvästä mahdollisesta munuaisten vajaatoiminnasta.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi:

Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini):

Pressoriamiinien vaikutus voi heikentyä.

Kihtiä lääkkeet (esim. probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli):

Urikosuuristen lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta voi olla tarpeen suurentaa. Samanaikainen tiatsidien käyttö voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden määrää.

Amantadiini:

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin haittavaikutusriskiä.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):

Tiatsidit voivat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden erittymistä munuaisten kautta ja voimistaa niiden myelosuppressiivisiä vaikutuksia.

Salisylaattit:

Suuria salisylaattiannoksia käytettäessä hydroklooritiatsidi voi lisätä salisylaattien keskushermostoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia.

Metyylidopa:

Hemolyyttistä anemiaa on raportoitu yksittäisinä tapauksina hydroklooritiatsidin ja metyyliidopan samanaikaisen käytön yhteydessä.

Siklosporiini:

Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

Tetrasykliinit:

Tetrasykliinien ja tiatsidien samanaikainen käyttö lisää tetrasykliinien aiheuttaman ureapitoisuuden nousun vaaraa. Tätä yhteisvaikutusta ei todennäköisesti esiinny doksisykliinin käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus (ks. kohta 4.3)

Kun tämän yhdistelmävalmisteen yksittäisten aineosien vaikutukset raskauteen otetaan huomioon, Olmetec Plus -tablettien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Olmetec Plus -hoito on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Olmesartaanimedoksomiili:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpaine lääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. myös kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten tai kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Olmესartaanimedoksoomiili:

Koska ei ole olemassa tietoa Olmetec Plus -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Olmetec Plus -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidontuotantoa. Olmetec Plus -valmisteen käyttö imetyksena ei ole suositeltavaa. Jos Olmetec Plus -valmistettä käytetään imetyksena, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olmec Plus -tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilailla saattaa toisinaan esiintyä verenpainelääkityksen aikana heitehuimausta tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Olmec Plus -hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky (2,9 %), heitehuimaus (1,9 %) ja väsymys (1,0 %).

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa vähentynyttä nestetilavuutta tai pahentaa sitä, mikä saattaa aiheuttaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa 1155 potilasta sai olmesartaanimedoksoomiilin/hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa annoksina 20/12,5 mg tai 20/25 mg, ja 466 potilasta sai lumelääkettä enintään 21 kuukauden ajan. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli olmesartaanimedoksoomiilin/hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla samankaltainen kuin lumelääkettä saaneilla. Myös tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi oli samankaltaista olmesartaanimedoksoomiilia/hydroklooritiatsidia 20/12,5 mg – 20/25 mg (2 %) ja lumelääkettä (3 %) saaneilla. Haittavaikutusten esiintyvyys olmesartaanimedoksoomiilin/hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla yleisesti suhteessa lumelääkkeeseen vaikutti olevan iästä (alle 65-vuotiaat vs. vähintään 65-vuotiaat), sukupuolesta tai rodusta riippumaton, mutta huimauksen esiintyvyys oli vähintään 75-vuotiailla potilailla jonkin verran suurentunut.

Olmotec Plus -yhdistelmävalmisteen suuremman vahvuuden turvallisuutta tutkittiin lisäksi kliinisissä tutkimuksissa 3709 olmesartaanimedoksomiilia yhdistelmänä hydroklooritiatsidin kanssa annosvahvuuksina 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg saaneilla potilailla.

Olmotec Plus -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeen tehdyissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa raportoidut haittavaikutukset esitetään yhteenvetona seuraavassa taulukossa samoin kuin valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin tunnettuun turvallisuusprofiiliin perustuvat haittavaikutukset.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavaa terminologiaa käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
Infektiot	Sylkirauhastulehdus			Harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)			Tuntematon
Veri ja imukudos	Aplastinen anemia			Harvinainen
	Luuydinloma			Harvinainen
	Hemolyyttinen anemia			Harvinainen
	Leukopenia			Harvinainen
	Neutropenia/Agranulosytoosi			Harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Harvinainen
Immuuni-järjestelmä	Anafylaktiset reaktiot		Melko harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia			Melko harvinainen
	Glukosuria			Yleinen
	Hyperkalsemia			Yleinen
	Hyperkolesterolemia	Melko harvinainen		Hyvin yleinen
	Hyperglykemia			Yleinen
	Hyperkalemia		Harvinainen	
	Hypertriglyseridemia	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Hypokloremia			Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi			Hyvin harvinainen
	Hypokalemia			Yleinen
	Hypomagnesemia			Yleinen
	Hyponatremia			Yleinen
	Hyperamylasemia			Yleinen
Psykkiset häiriöt	Apatia			Harvinainen
	Masennus			Harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
	Levottomuus			Harvinainen
	Unihäiriöt			Harvinainen
Hermosto	Sekavuustila			Yleinen
	Kouristukset			Harvinainen
	Tajunnantason häiriöt (kuten tajunnanmenetyt)	Harvinainen		
	Heitehuimaus/oulo epätodellinen olo	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Harvinainen
	Ruokahaluttomuus			Melko harvinainen
	Parestesiat			Harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Uneliaisuus	Melko harvinainen		
	Synkopee	Melko harvinainen		
Silmät	Vähentynyt kyynelneesten erityt			Harvinainen
	Ohimenevä näön sumeneminen			Harvinainen
	Aiemman likinäköisyyden paheneminen			Melko harvinainen
	Akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma, Suonikalvon effuusio			Tuntematon
	Ksantopsia			Tuntematon
				Harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus (vertigo)	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Sydän	Angina pectoris		Melko harvinainen	
	Sydämen rytmihäiriöt			Harvinainen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen		
Verisuonisto	Embolia			Harvinainen
	Hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)			Harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Tromboosi			Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoputkitulehdus		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	
	Hengenahdistus			Harvinainen
	Interstitiaalinen keuhkokuume			Harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
	Nielutulehdus		Yleinen	
	Keuhkoedeema			Harvinainen
	Hengitysvaikeus			Melko harvinainen
	Nuha		Yleinen	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus			Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	
	Mahan ärsytys			Yleinen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ilmavaivat			Yleinen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Harvinainen
	Paralyttinen ileus			Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
Maksa ja sappi	Akuutti kolekystiitti			Harvinainen
	Ikterus (intrahepaattinen kolestaattinen keltaisuus)			Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Anafylaktiset ihoreaktiot			Harvinainen
	Angioneuroottinen edeema	Harvinainen	Harvinainen	
	Ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot			Harvinainen
	Ekseema	Melko harvinainen		
	Eryteema			Melko harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	
	Valoyliherkkyysoireet			Melko harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Purppura			Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen			Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Harvinainen
	Urtikaria	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen		

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Lihashyökkös			Harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Pareesi			Harvinainen
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten toimintahäiriö	Harvinainen	Harvinainen	
	Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	
	Interstitiaalinen nefriitti			Harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Munuaisten toimintahäiriö			Harvinainen
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	
	Rintakipu	Yleinen	Yleinen	
	Kasvojen turvotus		Melko harvinainen	
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	
	Kuume			Harvinainen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Letargia		Harvinainen	
	Huonovointisuus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Kipu		Yleinen	
	Raajojen turvotus	Yleinen	Yleinen	
	Heikotus	Melko harvinainen		
Tutkimukset	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kalsiumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Suurentunut veren kreatinikinaasipitoisuus		Yleinen	

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
	Suurentunut veren glukoosipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt hematokriittiarvo	Harvinainen		
	Pienentynyt veren hemoglobiinipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren lipidipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren ureapitoisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut veren ureatyypipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut gammaglutamyyli transferaasi-pitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus		Yleinen	

Rabdomyolysia on raportoitu yksittäisinä tapauksina, joissa on ollut ajallinen yhteys angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen vaikutuksista tai hoidosta ei ole saatavilla tietoa. Potilasta tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu ajasta, joka on kulunut lääkkeen ottamisesta, sekä oireiden vakavuudesta. Suositeltuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhdeltelu. Lääkehiilen anto voi olla hyödyksi. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta tulee seurata toistuvasti. Jos verenpaineen laskua ilmenee, potilas on asetettava makuuasentoon ja annettava nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa.

Olmesartaanimedoksomiilin yliannostuksen todennäköisimmät vaikutukset ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi myös esiintyä. Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyviä vaikutuksia ovat elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia) ja kuivuminen liiallisen diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi johtaa lihaskouristuksiin ja/tai paheneviin sydämen rytmihäiriöihin samanaikaisen digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käytön yhteydessä.

Olmesartaanin tai hydroklooritiatsidin poistamisesta dialyysin avulla ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi C09DA08.

Vaikutusmekanismi / Farmakodynaamiset vaikutukset

Olmetec Plus on angiotensiini II:n reseptoriantagonisteihin kuuluvan olmesartaanimedoksomiilin ja tiatsididiureetteihin kuuluvan hydroklooritiatsidin yhdistelmä. Näiden lääkeaineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka on suurempi kuin näillä komponenteilla yksinään. Kerran vuorokaudessa otettuna Olmetec Plus alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisen 24 tunnin ajan.

Olmesartaanimedoksomiili on oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistiksi. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II:n vaikutuksia ovat verisuonien supistuminen, aldosteronin synteesin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisinimeytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutukset verisuonien supistumiseen ja aldosteronieritykseen estämällä sen sitoutumisen AT₁-reseptoreihin kudoksissa, kuten sileissä lihaksissa ja lisämunuaisissa. Olmesartaanin vaikutus on riippumaton angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä. Olmesartaanin selektiivinen angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden antagonismi nostaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Verenpainetaudin yhteydessä olmesartaanimedoksomiili aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen laskun. Ensimmäiseen annokseen liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylaksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole näyttöä.

Yksi päiväannos olmesartaanimedoksomiilia alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisen 24 tunnin ajan. Yksi annos vuorokaudessa alensi verenpainetta yhtä paljon kuin kaksi annosta vuorokaudessa, kun vuorokauden kokonaisannos oli yhtä suuri.

Jatkuvassa hoidossa suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa jo 2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Olmesartaanimedoksomiilin vaikutuksia kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -tutkimuksessa selvitettiin, voiko olmesartaanihoito viivästyttää mikroalbuminurian alkamista. Tutkimukseen osallistui 4 447 tyyppi 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli normoalbuminuria ja vähintään yksi muu kardiovaskulaarisairauden riskitekijä. Seuranta-aika oli 3,2 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä jotakin muuta verenpainelääkettä, pois lukien ACE:n

estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat.

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkitsevästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienenemä ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Mikroalbuminuria kehittyi olmesartaaniryhmässä 8,2 %:lle potilaista (178 potilasta 2 160 potilaasta) ja lumeryhmässä 9,8 %:lle potilaista (210 potilasta 2 139 potilaasta).

Toissijaisten päätetapahtumien osalta kardiovaskulaaritapahtumia ilmeni olmesartaaniryhmässä 96 potilaalla (4,3 %) ja lumeryhmässä 94 potilaalla (4,2 %). Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (15 potilasta (0,7 %) vs. 3 potilasta (0,1 %)), vaikka ei-fataalien aivohalvausten (14 potilasta (0,6 %) vs. 8 potilasta (0,4 %)) ja ei-fataalien sydäninfarktien ilmaantuvuus (17 potilasta (0,8 %) vs. 26 potilasta (1,2 %)) sekä muista kuin kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus (11 potilasta (0,5 %) vs. 12 potilasta (0,5 %)) olivat samaa luokkaa. Kokonaiskuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä numeerisesti suurempi (26 potilasta (1,2 %) vs. 15 potilasta (0,7 %)), mihin vaikutti pääasiassa fataalien kardiovaskulaaritapahtumien suurempi määrä.

Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) -tutkimuksessa selvitettiin olmesartaanin vaikutusta munuais- ja kardiovaskulaarisairauksien hoitotuloksiin. Tutkimukseen osallistui 577 satunnaistettua japanilaista ja kiinalaista tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli selvä nefropatia. Seuranta-aika oli 3,1 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä muita verenpainelääkkeitä, myös ACE:n estäjiä.

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäiseen seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumiseen, loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen, mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika) ilmeni olmesartaaniryhmässä 116 potilaalla (41,1 %) ja lumeryhmässä 129 potilaalla (45,4 %) (riskisuhte 0,97, 95 %:n luottamusväli 0,75–1,24, $p=0,791$). Yhdistetty toissijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma ilmeni olmesartaaniryhmässä 40 potilaalla (14,2 %) ja lumeryhmässä 53 potilaalla (18,7 %). Yhdistettyyn kardiovaskulaariseen päätetapahtumaan kuului kardiovaskulaarisista syistä johtunut kuolema (olmesartaaniryhmässä 10 potilasta (3,5 %) ja lumeryhmässä 3 potilasta (1,1 %)), kokonaiskuolleisuus (19 potilasta (6,7 %) vs. 20 potilasta (7,0 %)), ei-fataali aivohalvaus (8 potilasta (2,8 %) vs. 11 potilasta (3,9 %) ja ei-fataali sydäninfarkti (3 potilasta (1,1 %) vs. 7 potilasta (2,5 %)).

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavan vaikutuksen mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat suoraan elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja aldosteronin eritystä, mistä seuraa lisääntynyt kaliumin ja bikarbonaatin erittyminen virtsaan sekä seerumin kaliumpitoisuuden lasku. Angiotensiini II ohjaa reniini-aldosteroni-yhteyttä ja tämän takia angiotensiini II:n reseptoriantagonistien samanaikainen käyttö pyrkii kumoamaan tiatsididiureettien käyttöön liittyvää kaliumin vajetta. Hydroklooritiatsidia käytettäessä diureesi alkaa noin 2 tunnin kuluttua ja vaikutus on suurimmillaan noin 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vaikutus kestää kuitenkin noin 6–12 tuntia.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäkestoinen hydroklooritiatsidin käyttö monoterapiana vähentää kardiovaskulaarikuolleisuuden ja -sairastuvuuden riskiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Olmesartaanimedoksomiiin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta additiivisesti ja vaikutus kasvaa yleensä kummankin komponentin annoksen suurentuessa.

Yhdistetyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiiin ja

hydroklooritiatsidin yhdistelmän anto laskee keskimääräistä lumelääkekorjattua systolista verenpainetta enimmillään 12 mmHg ja diastolista verenpainetta 7 mmHg annoksella 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia ja annoksella 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia systolinen verenpaine aleni vastaavasti 16 mmHg ja diastolinen verenpaine 9 mmHg. Iällä ja sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta yhdistelmähoidon hoitovasteeseen.

Hydroklooritiatsidin anto (12,5 mg ja 25 mg) potilaille, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksomiilimonoterapialla, laskee 24 tunnin ambulatoorisesti mitattua systolista verenpainetta vielä 7 mmHg ja diastolista verenpainetta 5 mmHg annoksella 12,5 mg ja annoksella 25 mg systolinen verenpaine aleni 12 mmHg ja diastolinen 7 mmHg verrattuna olmesartaanimedoksomiilimonoterapian perustasoon. Keskimääräinen systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku enimmillään verrattuna perustasoon oli tavanomaisesti mitattuna vastaavasti 11/10 mmHg ja 16/11 mmHg.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon teho säilyi (1 vuoden) pitkäaikaishoidossa. Olmesartaanimedoksomiilihoitoon lopettaminen ei aiheuttanut rebound-hypertensiota riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesta hydroklooritiatsidihoitoa. Kiinteäannoksen olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaarisairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Muuta:

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints.) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50 000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja

hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsitäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Olmesartaanimedoksomiili:

Olmesartaanimedoksomiili on aihiolääke, joka muuttuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi, suoliston limakalvon ja porttilaskimoveren esteraasien vaikutuksesta imeytyessään maha-suolikanavasta. Plasmasta tai eritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksomiilia tai muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

Olmesartaanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 2 tunnissa olmesartaanimedoksomiilin oraalista annosta, ja olmesartaanin pitoisuus plasmassa kasvaa suurin piirtein lineaarisesti, kun yksittäistä annosta lisätään noin 80 mg:aan asti.

Ruudalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyötyosuuteen ja tämän takia olmesartaanimedoksomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä.

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkittävien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden välillä (koska olmesartaanimedoksomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä interaktioita). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus suonensisäisen annostelun jälkeen on pieni (16–29 l).

Hydroklooritiatsidi:

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin keskimääräinen huippupitoisuus saavutettiin 1,5–2 tunnissa. Hydroklooritiatsidin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 68 % ja sen näennäinen jakaantumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Olmesartaanimedoksomiili:

Olmesartaanin kokonaispuhdistuma plasmasta oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ^{14}C -merkityn olmesartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan (suurin osa 24 tunnin kuluessa annostelusta) ja loput ulosteeseen. Systemisen hyötyosuuden (25,6 %) perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuais erityksen kautta (noin 40 %) että erittymällä maksan/sapen kautta (noin 60 %). Kaikki jäljelle jäänyt radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei löytynyt. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on sappiteiden tukos (katso kohta 4.3).

Olmesartaanin terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika oli 10–15 tuntia usean oraalisen annoksen jälkeen. Vakaa tila saavutettiin muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen, eikä kertymistä havaittu

toistuvassa annostelussa 14 päivän jälkeen. Munuaispuhdistuma oli noin 0,5–0,7 litraa tunnissa annostuksesta riippumatta.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu ihmisillä ja erittyy lähes täysin muuttumattomana lääkeaineena virtsaan. Noin 60 % oraalista annoksesta eliminoituu muuttumattomana lääkeaineena 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on noin 250–300 ml/min. Hydroklooritiatsidin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 10–15 tuntia.

Olmetec Plus

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuus pienenee noin 20 %, kun sitä annetaan yhdessä olmesartaanimedoksomiilin kanssa, mutta tällä vähäisellä pienemisellä ei ole kliinistä merkitystä. Hydroklooritiatsidin samanaikainen antaminen ei vaikuta olmesartaanin kinetiikkaan.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat): Olmesartaanin vakaan tilan AUC suureni iäkkäillä (65–75-vuotiailla) verenpainepotilailla noin 35 % ja erittäin iäkkäillä (yli 75-vuotiailla) potilailla noin 44 % nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Käytössä olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on pienempi sekä terveillä että hypertensiivisillä iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoisin.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joilla munuaisten toiminta oli heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurenivat terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 62 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (katso kohdat 4.2 ja 4.4). Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 6 % suuremmat ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 65 % suuremmat verrattuna vastaavien terveiden kontrollihenkilöiden arvoihin. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli 0,26 % terveillä vapaaehtoisilla, 0,34 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 0,41 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettujen toistuvien annosten jälkeen olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo oli jälleen noin 65 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Olmesartaanin keskimääräinen C_{max} -arvo oli samankaltainen maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä tutkimushenkilöillä. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (katso kohdat 4.2 ja 4.4). Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 3750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus (C_{max}) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenevät vähemmän (C_{max} pieneni 4 % ja AUC 15 %), kun olmesartaanimedoksomiilia annettiin 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia. Olmesartaanin eliminaation puoliintumisaika lyheni 50–52 % huolimatta siitä, annettiinko olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta tutkittiin rotilla ja koirilla oraalista pitkäaikaistoksisuutta koskevilla, enintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Kuten kummallakin näillä lääkeaineilla sekä muilla tämän luokan lääkevalmisteilla, myös yhdistelmän toksisten vaikutusten pääasiallinen kohde-elin oli munuaisten. Olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä aiheutti munuaisten toiminnallisia muutoksia (seerumin ureatypen ja seerumin kreatiniinitason nousu). Suuret annokset aiheuttivat rottien ja koirien munuaisissa tubulusten degeneraatiota ja regeneraatiota, luultavasti munuaisten hemodynaamisten muutosten kautta (hypotensiosta johtuva munuaisten perfuusion väheneminen, tubulushypoksia ja tubulussolujen degeneraatio). Lisäksi olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä laski punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti) ja pienensi rottien sydämen painoa. Näitä vaikutuksia on havaittu myös muilla AT₁-reseptorin antagonisteilla ja ACE:n estäjillä ja ne näyttävät liittyvän suurten olmestasartaanimedoksoomiiliannosten farmakologisiin vaikutuksiin, eikä niillä näytä olevan merkitystä ihmisille suositeltuja hoitoannoksia käytettäessä.

Olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä sekä kummallakin lääkeaineella erikseen tehdyissä genotoksisuustutkimuksissa ei ole tullut esiin merkkejä kliinisesti merkittävistä genotoksisista vaikutuksista.

Olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän karsinogeenisia vaikutuksia ei tutkittu, koska kummallakaan näistä komponenteista ei näytä olevan merkittäviä karsinogeenisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei todettu hiirillä eikä rotilla olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa. Kuten tämän luokan lääkevalmisteilla oli odotettavissa, rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, mikä ilmeni sikiön painon merkitsevästi laskuna, kun olmestasartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää annettiin tiineyden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Hyproloosi (matalasubstituutioasteinen)
Hyproloosi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Talkki
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rauta(III)oksidi (E 172)
Punainen rauta(III)oksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laminoitu polyamidi/alumiini/polyvinyylidloridi/alumiini-läpipainopakkaus.
Pakkauksessa on 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 ja 10 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.
Perforoiduissa kerta-annosläpipainopakkauksissa 10, 50 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Daichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg: 21332
Olmotec Plus 20 mg/25 mg: 21333

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.03.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.06.2020

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 hjälpämnen, 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).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

Intravasculärt 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 av aktiviteten 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 and 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 diabetesnefropati.

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 samtidigt behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Omvänt kan hyperkalemi, beroende på antagonism av angiotensin II-receptorer (AT₁) 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.

Utspädningshyponatremi 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 rådas 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 inbegripa 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).

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-dopningsstest:

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 cerebrovaskulär 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 öknings 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 litiumhalten 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 anjonbyttresiner.

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, sparfloxacin, 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 (oral 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 skallförbening) 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	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)			Ingen känd frekvens

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
cystor och polyper)				
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
	Försämring av underliggande myopi			Mindre vanliga
	Akut myopi, akut trångvinkelglaukom			Ingen känd frekvens
	Choroidal effusion			Ingen känd

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
				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	
Magtarmkanalen	Buksmärtor	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
	Kräkningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Celiaki-liknande enteropati (se avsnitt 4.4)		Mycket sällsynta	

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
Lever och gallvägar	Akut kolecystit			Sällsynta
	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus)			Sällsynta
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	
	Muskelsvagheter			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
	Urinvägsinfektion		Vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	
	Bröstsmärta	Vanliga	Vanliga	
	Ansiktsödem		Mindre	

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmotec Plus	Olmesartan	HCTZ
			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		
	Ökad blodfetter	Mindre vanliga		
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökad blodurea	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Ökad blodureakväve	Sällsynta		
	Ökad blodurinsyra	Sällsynta		
	Ökat gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga		
	Ökade leverenzymmer		Vanliga	

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

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 symptomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tid från intag och symptomens 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 sömnhet. 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.

Olmesartanmedoxomil är en oral aktiv, selektiv angiotensin II-receptor (typ AT₁) 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 AT₁-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 (AT₁)-receptorerna resulterar i öknings i plasma-reninnivåer 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 placebobehandling (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 blodtryckssänkande 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 (*ONgoing 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 oönskat 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 (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~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}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 (≥ 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 upprepad 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 gallsyraubbindande 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 råttor 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 råttor 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 AT₁-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

02.06.2020