

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

40 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kaiverretty merkintä C3; tabletin halkaisija 12 mm.
40 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla; tabletin mitat 15 mm x 8 mm.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -yhdistelmävalmisteet on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä olmesartaanimedoksomiililla 40 mg:n annoksina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on yksi Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg tai 40 mg/25 mg -tabletti vuorokaudessa.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käytettäessä pelkästään 40 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg -yhdistelmävalmisteella.

Potilaalle, joka käyttää olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia erillisinä valmisteina, voidaan mukavuussyistä vaihtaa lääkitykseksi Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -yhdistelmävalmiste, joka sisältää vastaavan annoksen kumpaakin vaikuttavaa ainetta (40 mg/12,5 mg tai 40 mg/25 mg).

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tabletti voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäille potilaille suositellaan samaa yhdistelmävalmisteannosta kuin muillekin aikuisille. Verenpainetta on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Olmesartaanimedoksomiilin enimmäisannos lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, koska suuremmista annoksista tälle potilasryhmälle on vähän kokemusta. Potilaan tilaa suositellaan seuraamaan säännöllisesti.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -hoito on siksi vasta-aiheista munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sen vaikeusasteesta riippumatta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tabletteja on käytettävä varoen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohdat 4.4, 5.2). Diureetti- ja/tai muuta verenpainelääkitystä käyttävien potilaiden verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti, jos heillä on myös maksan vajaatoiminta. Jos potilas sairastaa kohtalaista maksan vajaatoimintaa, aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, ja enimmäisannosta 20 mg kerran päivässä ei saa ylittää. Olmesartaanimedoksomiilin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole kokemusta. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -valmisteita ei saa siksi käyttää kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2) eikä potilaille, joilla on kolestaasi tai sappitietukos (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Refraktaarinen hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja oireinen hyperurikemia.

Kohtalainen ja vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteiden tukokset (ks. kohta 5.2).

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

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-vaiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama volyymin ja/tai natriumin vaje. Tällaiset tilat pitää hoitaa ennen olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän antamista.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut

Potilailla, joilla verisuonitonos ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkahoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai vain yhden toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirto

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Olmesartaanimedoksomiilin enimmäisannos lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaville potilaille on 20 mg kerran päivässä. Tällaisille potilaille olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää annoksella 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg on kuitenkin käytettävä varoen, ja säännöllistä seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden seurantaa suositellaan. Tiatsididiureetteihin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos havaitaan etenevä munuaisten vajaatoiminta, hoidon huolellinen uudelleenarviointi on tarpeen ja diureettihoidon keskeyttäminen on harkittava.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -määrän sisältävät tabletit ovat siksi vasta-aiheisia munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sen vaikeusasteesta riippumatta (ks. kohta 4.3).

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Tällä hetkellä ei ole kokemusta olmesartaanimedoksomiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Enimmäisannos kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia. Lisäksi neste- ja elektrolyyttitasapainon vähäiset muutokset tiatsidihoidon aikana voivat aiheuttaa maksakooman potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus. Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käyttö kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville tai potilaille, joilla on kolestaasi tai sappitietukos, on siksi vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.2).

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Primaarinen aldosteronismi

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä veronpainelääkkeillä. Tämän vuoksi olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää ei suositella tällaisille potilaille.

Aineenvaihdunta ja umpieritys

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

Tiatsididiureettihoitoon liittyvänä haittavaikutuksena tiedetään esiintyvän kolesterolin ja triglyseridipitoisuuksien nousua.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Diureettihoitoa saavien potilaiden seerumin elektrolyytit on syytä määrittää säännöllisesti sopivin väliajoin.

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

Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi, joilla on kiihtynyt diureesi, jotka saavat riittämättömästi elektrolyyttejä suun kautta, tai jotka samanaikaisesti saavat kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohta 4.5).

Toisaalta olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen olmesartaanimedoksomiilikomponentin aiheuttaman angiotensiini II -reseptorien (AT₁) salpauksen takia voi esiintyä hyperkaleemiaa, varsinkin munuaisten vajaatoiminnan ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja

diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden riittävää seuranta suositellaan. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisä tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita ja muita lääkevalmisteita, jotka voivat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini) on käytettävä varoen yhdessä olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän 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 kalsiumpitoisuuden vähäistä suurenemista potilailla, joilla ei tiedetä olevan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä.

Hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito on keskeytettävä ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

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

Diluutiohyponatremiaa voi esiintyä edeemapotilailla kuumalla säällä.

Litium

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajaa ja tiatsidia sisältävien yhdistelmävalmisteiden tavoin olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Keliakiatyyppinen suolisairaus

Olmestasartaania 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 suolet otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana, muut syyt on suljettava pois. Jos muuta syytä ei todeta, olmesartaanimedoksomiilihoidon lopettamista on harkittava. Jos oireet häviävät ja keliakiatyyppinen suolisairaus on varmistettu koepalan perusteella, olmesartaanimedoksomiilihoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Etniset erot

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihosisissa kuin valkoihosisissa. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihosisilla verenpainepotilailla.

Doping-testaus

Tämän lääkevalmisteeseen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Raskaus

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

Muuta

Kuten aina verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

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

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

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.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (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 eimelanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidi tai sulfonamidijohdos voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireita ovat akuutti näön heikkeneminen tai kipu silmissä ja ne voivat ilmetä tunneista viikoihin lääkevalmisteen ottamisen jälkeen. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät olmesartaanimedoksomiiliin ja hydroklooritiatsidiin:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium:

Korjaantuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta on raportoitu ilmenneen käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja harvoin käytettäessä angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Lisäksi tiatsidit heikentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä vuoksi litiumin toksisuusriski voi suurentua. Tämän takia olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Baklofeeni:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit):

Tulehduskipuläkkeet (mm. asetyylisalisyylihappo annoksina > 3 g/vrk, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipuläkkeet) 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 verenpaineläkkeet:

Olmესartaanimedoksomiiliin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Alkoholi, barbituraatit, narkootiset aineet tai masennuslääkkeet:

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Olmесartaanimedoksomiiliin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet:

Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkevalmisteiden (esim. hepariini, ACE:n

estäjät), samanaikainen käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Jos kaliumpitoisuuteen vaikuttavia lääkkeitä määrätään samanaikaisesti olmesartaanimedoksoomiin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuraamista suositellaan.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin systeemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$).

Olmესartaanimedoksoomiin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksoomiin antoa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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 yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muuta

Antasidihoidon jälkeen (alumiinimagnesiumhydroksidi) havaittiin olmesartaanimedoksoomiin hyötyosuuden vähäistä pienenemistä.

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

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

Olmесartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää 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

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat:

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

Kolestyramiini ja kolestipoli:

Anioninvaihtajahartsit 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 seurantaan suositellaan, kun olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet), ja seuraavien 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 hyötöosuus lisääntyy ruuansulatuskanavan motiliteetin ja mahan tyhjenemisnopeuden hidastumisen takia.

Diabeteslääkkeet (oraaliset ja insuliini):

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

Kihtilääkkeet (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 anemiasia 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, olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käyttö 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 epämuodostumariskiä. 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 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.

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 terveydelle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3.)

Jos sikiö on raskauden toisen tai 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, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, 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

Olmესartaanimedoksomiili

Koska Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoja, valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Muu hoito turvallisemmaksi tiedetyllä valmisteella on suositeltavaa, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Olmесartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Jos Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka -valmistetta käytetään imetyksen aikana, annokset on pidettävä mahdollisimman pieninä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Olmесartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg yhdistelmillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa esiintyä toisinaan huimausta tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Olmесartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -yhdistelmävalmisteiden käytön 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 elektrolyytitasapainon häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Olmесartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteiden (40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg) turvallisuutta tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa 3709 potilasta sai olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää.

Lisäksi olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen pienempien vahvuuksien (20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg) käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia voi esiintyä myös 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tablettien käytön yhteydessä.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä 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 esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA- elinjärjestelmäluo- kka	Haittavaikutus	Yleisyys		
		Olmesartaani- medoksomiilin ja hydroklooritiatsi- din yhdistelmä	Olmesartaani medoksomiili	Hydroklooritiatsidi
Infektiot	sylikirauhastulehdus			harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (<u>tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä</u>) ¹			tuntematon
Veri ja imukudos	aplastinen anemia			harvinainen
	luuydinlama			harvinainen
	hemolyyttinen anemia			harvinainen
	leukopenia			harvinainen
	neutropenia/ agranulosytoosi			harvinainen
	trombosytopenia		melko harvinainen	harvinainen
Immuunijärjestel- mä	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
Psyykkiset häiriöt	apatia			harvinainen
	masennus			harvinainen
	levottomuus			harvinainen
	unihäiriöt			harvinainen
Hermosto	sekaavuustila			yleinen
	kouristukset			harvinainen
	tajunnantason häiriöt (kuten tajunnanmenetytys)	harvinainen		
	heitehuimaus/pyörrytys	yleinen	yleinen	yleinen
	päänsärky	yleinen	yleinen	harvinainen
	ruokahaluttomuus			melko harvinainen
	parestesiat			harvinainen
	asentohuimaus	melko harvinainen		
	uneliaisuus	melko harvinainen		
	pyörtyminen	melko harvinainen		
Silmät	vähentynyt kyynelnesteen eritys			harvinainen
	ohimenevä näön sumeneminen			harvinainen
	aiemman likinäköisyyden paheneminen			melko harvinainen
	ksantopsia			harvinainen
	suonikalvon effuusio, äkillinen likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma			tuntematon
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 välrikarsina	keuhkoputkitulehdus		yleinen	
	yskä	melko harvinainen	yleinen	
	hengenahdistus			harvinainen
	interstitiaalinen			harvinainen

	keuhkokuume			
	nielutulehdus		yleinen	
	keuhkoedeema			harvinainen
	hengitysvaikeus			melko harvinainen
	nuha		yleinen	
	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)			hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimestö	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
	keliakiatyypinen suolistosairaus (ks. kohta 4.4)			Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	akuutti kolekystiitti			harvinainen
	ikterus (intrahepaattinen kolestaattinen keltaisuus)			harvinainen
	autoimmuunihepatiitti ²		Esiintyvyys tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudokset	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	
	valoyliherkkyysoireyhtymät			melko harvinainen
	kutina		melko harvinainen	melko harvinainen
	purppura			melko harvinainen
	ihottuma	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
ihon lupus erythematosuksen			harvinainen	

	uudelleen aktivoituminen			
	toksinen epidermaalinen nekrolyysi			harvinainen
	urtikaria	harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu	melko harvinainen		
	niveltulehdus		yleinen	
	selkäkipu	melko harvinainen	yleinen	
	lihaskouristukset	melko harvinainen	harvinainen	
	lihasheikkous			harvinainen
	lihaskipu	melko harvinainen	melko harvinainen	
	raajakipu	melko harvinainen		
	pareesi			harvinainen
	luustokipu		yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	akuutti munuaisten toimintahäiriö	harvinainen	harvinainen	
	hematuria	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	
	väsymys	yleinen	yleinen	
	kuume			harvinainen
	influenssan kaltaiset oireet		yleinen	
	letargia		harvinainen	
	huonovointisuus	harvinainen	melko harvinainen	
	kipu		yleinen	
	raajojen turvotus	yleinen	yleinen	
heikkous	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 kreatiiniinaasipitoisuus		yleinen	
	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 gamma-glutamyyli-transferaasipitoisuus	melko harvinainen		
	suurentunut maksaentsyymipitoisuus		yleinen	

¹ Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatuja tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

² Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu autoimmuunihepatiittitapauksia, joiden latenssiaika oli muutamista kuukausista vuosiin ja jotka korjaantuivat olmesartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapajin jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon 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 on seurattava tarkasti, ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu ajasta, joka on kulunut lääkkeen ottamisesta, sekä oireiden vakavuudesta. Suositeltuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai

mahahuuhdeltu. Lääkehiilen anto voi olla hyödyksi. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava 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 digitalisglykosidien 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

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka on angiotensiini II -reseptoriantagonistin, olmesartaanimedoksomiilin, ja tiatsididiureetin, hydroklooritiatsidin, yhdistelmä. Näiden lääkeaineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka on suurempi kuin näillä komponenteilla yksinään.

Kerran päivässä otettuna Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisen 24 tunnin ajan.

Olmesartaanimedoksomiili on oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) antagonisti. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II:n vaikutuksia ovat verisuonien supistuminen, aldosteronin synteetin 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 reniinitasoa 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 todisteita.

Yksi päiväannos olmesartaanimedoksomiilia alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisen 24 tunnin ajan. Yksi päiväannos alensi verenpainetta yhtä paljon kuin kaksi päiväannosta, kun päivän 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.

Olmesartaanin 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 tyyppiin 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 pienemä 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 tyyppiin 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 kreatiinipitoisuuden kaksinkertaistumiseen, loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen, mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika) ilmeni olmesartaaniryhmässä 116 potilaalla (41,1 %) ja lumeryhmässä 129 potilaalla (45,4 %) (riskisuhde 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 mekanismi 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 on seurauksena lisääntynyt kaliumin ja bikarbonaatin erittyminen virtsaan sekä seerumin kaliumtason lasku. Angiotensiini II välittää reniini-aldosteroniyhteyttä ja tämän takia angiotensiini II reseptoriantagonistien samanaikainen käyttö pyrkii kumoamaan tiatsididiureettien käyttöön liittyvää kaliumin vajetta. Hydroklooritiatsidilla 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 pitkäaikainen pelkän hydroklooritiatsidin käyttö vähentää kardiovaskulaarikuolleisuuden ja -sairastuvuuden riskiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta additiivisesti, ja vaikutus kasvaa yleensä kummankin komponentin annoksen kasvaessa.

Yhdistetyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän anto laski keskimääräistä plasebokorjattua systolista/diastolista verenpainetta noin 12/7 mmHg annoksella 20/12,5 mg ja 16/9 mmHg annoksella 20/25 mg.

Hydroklooritiatsidin anto (12,5 mg ja 25 mg) potilaille, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksomiilimonoterapialla, laski 24 tunnin ambulatorisesti 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 perustason. Keskimääräinen systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku enimmillään verrattuna perustason oli tavanomaisesti mitattuna vastaavasti 11/10 mmHg ja 16/11 mmHg.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon teho säilyi (1 vuoden) pitkäaikaishoidossa. Olmesartaanimedoksomiilihoidon lopettaminen ei aiheuttanut reboundhypertensiota riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesta hydroklooritiatsidihoitoa.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta (40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg) tutkittiin kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa 1482 verenpainepotilaalla.

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen 40 mg/12,5 mg tehoa 40 mg:n olmesartaanimedoksomiilimonoterapiaan verrattuna essentiaalisen hypertension hoidossa, kun ensisijainen tehon muuttuja oli istuen mitatun diastolisen verenpaineen keskimääräinen aleneminen. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni 8 viikon hoidon jälkeen yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä 31,9/18,9 mmHg ja monoterapiaryhmässä 26,5/15,8 mmHg ($p < 0,0001$).

Tämän tutkimuksen kaksoissokkoutetussa mutta kontrolloimattomassa toisessa vaiheessa hoitoon riittämättömästi vastanneiden potilaiden annoksen suurentaminen 40 mg:n olmesartaanimedoksomiilimonoterapiasta olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmään 40 mg/12,5 mg sekä olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin 40 mg/12,5 mg -yhdistelmävalmisteesta 40 mg/25 mg -yhdistelmävalmisteeseen sai aikaan systolisen/diastolisen verenpaineen oleellisen alenemisen edelleen, mikä siis vahvisti sen, että annoksen suurentaminen on kliinisesti mielekäs tapa parantaa verenpainekontrollia.

Toisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin hoidon tehoa, kun hydroklooritiatsidi lisättiin potilaan hoitoon silloin, kun verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 8 viikkoa kestäneen olmesartaanimedoksomiili 40 mg -monoterapian jälkeen. Potilaat joko jatkoivat olmesartaanimedoksomiili 40 mg -monoterapiaa tai saivat sen lisäksi 12,5 mg tai 25 mg hydroklooritiatsidia seuraavien 8 viikon ajan. Neljäs ryhmä satunnaistettiin saamaan olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta 20 mg/12,5 mg.

Hydroklooritiatsidiannoksen 12,5 mg lisääminen hoitoon sai aikaan systolisen/diastolisen verenpaineen alenemisen 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) ja 25 mg:n annoksen lisääminen sai aikaan systolisen/diastolisen verenpaineen alenemisen 7,4/5,3 mmHg verrattuna olmesartaanimedoksomiili 40 mg -hoitoon yksinään

($p < 0,0001$).

Vertailu olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta 20 mg/12,5 mg ja yhdistelmävalmistetta 40 mg/12,5 mg saavien välillä osoitti, että systolisen verenpaineen alenemisessa oli tilastollisesti merkitsevä 2,6 mmHg:n ero suuremman vahvuuden hyväksi ($p = 0,0255$), kun taas diastolisen verenpaineen alenemisessa havaittiin 0,9 mmHg:n ero. Päivä- ja yöaikaisen diastolisen ja systolisen verenpaineen 24 tunnin keskimuutokseen perustuva verenpaineen pitkäaikaisrekisteröinti vahvisti tavanomaisen verenpainemittauksen tulokset.

Toisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteiden 20 mg/25 mg ja 40 mg/25 mg tehoa potilailla, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 8 viikon olmesartaanimedoksoomiili 40 mg -hoidon jälkeen.

8 viikon yhdistelmähoidon jälkeen systolinen/diastolinen verenpaine oli alentunut merkittävästi lähtötilanteeseen verrattuna, kun olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta 20 mg/25 mg saaneen ryhmän verenpaine oli alentunut 17,1/10,5 mmHg ja yhdistelmävalmistetta 40 mg/25 mg saaneiden verenpaine oli alentunut 17,4/11,2 mmHg. Ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä tavanomaisissa verenpainemittauksissa, mikä saattaa selittyä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten olmesartaanimedoksoomiilin, tasaisella annosvastevaikutuksella.

24 tunnin verenpaineen pitkäaikaisrekisteröinnissä havaittiin kuitenkin kliinisesti merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä ero keskimääräisessä koko vuorokauden sekä päivän- että yönaikaisessa verenpaineessa (diastolinen ja systolinen) olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen 40 mg/25 mg hyväksi verrattuna olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteeseen 20 mg/25 mg.

Olmესartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä, sukupuolesta tai potilaan diabetesstatuksesta riippumatta.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaarisiin 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 tyypin 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-melanoomatyyppinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyvän 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 käsittäviin 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 porttilaskimon veren 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 kerta-annosta suurennetaan noin 80 mg:aan asti.

Ruuaalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyväksikäytettävyyteen, ja siksi olmesartaanimedoksomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjän mahaan.

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden välillä on pieni (koska olmesartaanimedoksomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä interaktioita). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus suoneen annon 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:

Plasman kokonaispuhdistuma oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukoefficienti 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 lääkkeen otosta) ja loput ulosteeseen. 25,6 %:n hyötyosuuden perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuaiserityksen (noin 40 %) että maksan/sapen eritteiden (noin 60 %) kautta. 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 (ks. kohta 4.3).

Olmesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 10–15 tuntia usean oraalisen annon jälkeen. Vakaa tila saavutettiin muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen, eikä kertymistä havaittu toistuvasti otettaessa 14 päivän jälkeen. Munuaisten puhdistuma oli noin 0,5–0,7 litraa tunnissa annostuksesta riippumatta.

Hydroklooritiatsidi:

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

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuus on pienentynyt noin 20 %, kun sitä annetaan yhdessä olmesartaanimedoksomiilin kanssa, mutta tällä vaatimattomalla laskulla ei ole mitään kliinistä merkitystä. Hydroklooritiatsidin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta olmesartaanin kinetiikkaan.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät henkilöt (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). Suppeiden tutkimusten mukaan hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on pienempi sekä terveillä että hypertensiivisillä iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoisiin.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaissa, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurenivat terveisiin verrokkeihin verrattuna. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla nousu oli 62 %, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Enimmäisannos olmesartaanimedoksomiilia lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaville on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Olmesartaanimedoksomiilin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville ei suositella.

Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika on pidentynyt potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat terveisiin verrattuna 6 ja 65 % korkeammat potilaissa, joilla oli lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli terveissä vapaaehtoisissa 0,26 %, lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa 0,34 % ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa 0,41 %. Toistuvan annon jälkeen olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa oli jälleen noin 65 % suurempi kuin terveissä vapaaehtoisissa.

Olmesartaanin keskimääräiset C_{\max} -arvot olivat samansuuruisia maksan vajaatoimintaa sarastavilla ja terveillä tutkimushenkilöillä.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä, ja enimmäisannos ei saa ylittää 20 mg:aa kerran päivässä. Olmesartaanimedoksomiilia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta ei merkittävästi vaikuta 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

Olmesartaanimedoksomiili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän toksisuutta tutkittiin rotilla ja koirilla oraalista pitkäaikaistoksisuutta koskevista, enintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa.

Kuten yksittäisillä komponenteilla sekä muilla tämän luokan lääkevalmisteilla, yhdistelmän toksisten vaikutusten pääasiallisena kohde-eliminä oli munuaisten. Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä aiheutti munuaisten toiminnallisia muutoksia (seerumin ureatypen ja seerumin kreatiniinitason nousu). Suuret annokset aiheuttivat tubulusten degeneraatiota ja regeneraatiota rottien ja koirien munuaisissa, luultavasti munuaisten hemodynaamisten muutosten kautta (hypotensiosta johtuva munuaisten perfuusion väheneminen, tubulushypoksia ja tubulussolujen degeneraatio). Lisäksi olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä laski punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti) ja pienensi sydämen painoa rotilla.

Näitä vaikutuksia on havaittu myös muilla AT_1 -reseptorin antagonisteilla ja ACE:n estäjillä, ja ne näyttävät liittyvän suurten olmesartaanimedoksomiiliannosten farmakologisiin vaikutuksiin, eivätkä näytä olevan merkityksellisiä ihmisille suositeltuja hoitoannoksia käytettäessä.

Olmesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä sekä kahdella yksittäisellä komponentilla tehdyissä genotoksisuustutkimuksissa ei ole tullut esiin merkkejä kliinisesti merkittävistä genotoksisista vaikutuksista.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän karsinogeenisia vaikutuksia ei tutkittu, koska kahdella yksittäisellä komponentilla ei näytä olevan merkittäviä karsinogeenisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen

Tabletin päällyste

Titaanidioksidi

Talkki

Poly(vinyylialkoholi)

Makrogoli 3000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC-kalvo/alumiinikalvo): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40 mg/12,5 mg: 33475

40 mg/25 mg: 33476

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.8.2016
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 14.2.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

40 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter: vita till nästan vita, runda filmdragerade tabletter med avfasade kanter, ingraverade med märkningen C3 på ena sidan av tablett; diameter 12 mm.

40 mg/25 mg filmdragerade tabletter: vita till nästan vita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med skåra på båda sidorna; dimensioner 15 mm x 8 mm. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg fasta doskombinationer är indicerat till vuxna patienter som inte uppnår tillräcklig blodtryckskontroll med enbart olmesartanmedoxomil 40 mg.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg eller 40 mg/25 mg är 1 tablett dagligen.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med enbart 40 mg olmesartanmedoxomil.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras på ett adekvat sätt med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg fast doskombination.

Av praktiska skäl kan patienter som får olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid från separata tabletter byta till Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg eller 40 mg/25 mg tabletter innehållande samma komponentdoser.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg kan tas med eller utan mat.

Äldre personer (65 år eller äldre)

Hos äldre personer rekommenderas samma dosering av kombinationen som hos andra vuxna. Blodtrycket bör noggrant övervakas.

Nedsatt njurfunktion

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Den maximala dosen av olmesartanmedoxomil till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, på grund av begränsad erfarenhet av högre doser i denna patientgrupp, och regelbunden övervakning rekommenderas.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg är därför kontraindicerat vid alla stadier av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg ska användas med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 5.2). Noggrann övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion som får diuretika och/eller andra antihypertensiva medel. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, och maximal dos bör inte överstiga 20 mg en gång dagligen. Det finns ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40

mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg ska därför inte användas av patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 5.2), samt vid kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg har inte fastställts hos barn och ungdomar under 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi, hyponatremi och symptomatisk hyperurikemi.

Måttligt och gravt nedsatt leverfunktion, kolestas och tillstånd av gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).

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

Samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka och läkemedel innehållande aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Intravaskulärt vätskeförlust

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

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 svår kongestiv hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system varit förknippad med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt.

Renovaskulär hypertoni

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

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid ska inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Den maximala dosen av olmesartanmedoxomil till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Hos dessa patienter bör dock kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg och 20 mg/25 mg administreras med försiktighet och regelbunden 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 diuretikabehandling bör övervägas.

Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg är därför kontraindicerat vid alla stadier av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Det finns ingen erfarenhet av administrering av kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid hos patienter med en nyligen genomgången njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Det finns för närvarande ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är den maximala dosen 20 mg olmesartanmedoxomil. Dessutom kan mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen under tiazidbehandling utlösa leverkoma hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Därför är användning av kombinationer med olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid hos patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion, kolestas och gallvägsobstruktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3, 5.2). Försiktighet bör vidtas hos patienter med lätt nedsättning (se avsnitt 4.2).

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som vid andra vasodilatatorer skall särskild försiktighet iaktas hos patienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenos 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 kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid till sådana patienter.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Hos diabetespatienter kan dosjusteringar av insulin eller perorala antidiabetika 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, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytobalans är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, sömnhet, 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 uppstå, på grund av antagonism av angiotensin II-receptorer (AT₁) via olmesartanmedoxomil-komponenten i kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid, 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 kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att olmesartanmedoxomil skulle minska eller förhindra diuretisk inducerad hyponatremi. Kloridunderskott är generellt mild 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 kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid och litium (se avsnitt 4.5).

Celiaki-liknande enteropati

I mycket sällsynta fall har svår kronisk diarré med betydande viktninskning 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. Uteslut andra etiologier om en patient utvecklar dessa symtom under behandling med olmesartan. Överväg avbrytande av behandlingen med olmesartanmedoxomil om inga andra etiologier identifieras. I fall där symtomen försvinner och celiaki-liknande enteropati bekräftas av biopsi, ska behandling med olmesartanmedoxomil inte återupptas.

Etniska skillnader

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

Anti-dopningstest

Hydroklortiazid som ingår i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat i ett anti-dopningstest.

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

Liksom för andra antihypertensiva medel kan en för kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom 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.

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 njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (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 hudlesioner. 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 hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

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

Choroidal effusion, akut myopi och akut sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnesticke uppgifter om sulfonamid- eller penicillinallergi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Möjliga interaktioner relaterade till både olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid:

Samtidig användning rekommenderas inte

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. Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid rekommenderas därför inte i kombination med litium (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumhalterna i serum.

Samtidig användning 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-antagonister. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig administrering av angiotensin II-receptorantagonister och medel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, inklusive möjlig 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 bör beaktas

Amofostin:

Förstärkning av antihypertensiv effekt kan förekomma.

Andra antihypertensiva läkemedel:

Den blodtryckssänkande effekten av kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid kan öka 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 rekommenderas inte

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 kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid rekommenderas övervakning av kaliumplasmanivåerna.

Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:

Samtidig administrering av det gallsyraubindande 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).

Dubbelblockad av renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS):

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).

Ytterligare information

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) observerades en måttlig 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-enzym 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro*, och hade inga eller minimalt inducerande effekter på cytokrom P450-aktiviteten hos råtta. Inga kliniskt relevanta interaktioner mellan olmesartan och läkemedel som metaboliserades av ovanstående cytokrom P450-enzym förväntas.

Möjliga interaktioner relaterade till hydroklortiazid:

Samtidig användning rekommenderas inte

Läkemedel som påverkar kaliumhalten:

Den hypokalemiska 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 kräver försiktighet

Kalciumsalter:

Tiaziddiuretika kan öka nivån av kalcium i serum på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas ska kalciumnivån kontrolleras och kalciumdosen justeras därefter.

Kolestyramin och kolestipolresiner:

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av anjonbytarresiner.

Digitalisglykosider:

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

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium:

Regelbunden övervakning av serumkalium och EKG rekommenderas när kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 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 (orala medel och insulin):

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

Metformin:

Metformin bör användas med försiktighet på grund av risken för laktacidosis framkallad av en möjlig 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 av 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 salicylats 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 olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användningen av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Olmesartanmedoxomil

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se 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 kan 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 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka under amning finns, rekommenderas inte Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka under amning rekommenderas inte. Om Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg kan ha mindre eller måttlig effekt 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 kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg 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).

Säkerheten hos kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg undersöktes i kliniska prövningar med 3709 patienter som fick olmesartanmedoxomil i kombination med hydroklortiazid.

Ytterligare biverkningar rapporterade med den fasta doskombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid i de lägre dosstyrkorna 20 mg/12,5 mg och 20 mg/25 mg kan också vara möjliga biverkningar med olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg.

Biverkningar från kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid i kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter marknadsföringsgodkännande 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 ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till

< 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartan- medoxomil/ hydroklortiazid	Olmesar- tan- medoxomil	Hydroklortiazid
Infektioner och infestationer	Sialadenit			Sällsynta
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) ¹			Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Aplastisk anemi			Sällsynta
	Benmärgsdepression			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
	Hyperkalemi		Sällsynta	
	Hypertriglyceridemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Hypokloremi			Vanliga
	Hypokloremisk alkalos			Mycket sällsynta
	Hypokalemi			Vanliga
	Hypomagnesemi			Vanliga
	Hyponatremi			Vanliga
	Hyperamylasemi			Vanliga
Psykiska störningar	Apati			Sällsynta
	Depression			Sällsynta
	Rastlöshet			Sällsynta
	Sömnstörningar			Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Förvirringstillstånd			Vanliga
	Kramper			Sällsynta
	Medvetandestörningar (såsom medvetslöshet)	Sällsynta		
	Yrsel/svindel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Sällsynta
	Aptitlöshet			Mindre vanliga
	Parestesi			Sällsynta
	Postural yrsel	Mindre vanliga		
	Sömnighet	Mindre vanliga		
Synkope	Mindre vanliga			

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartan- medoxomil/ hydroklortiazid	Olmeseartan- medoxomil	Hydroklortiazid
Ögon	Nedsatt tårproduktion			Sällsynta
	Övergående dimsyn			Sällsynta
	Försämring av underliggande myopi			Mindre vanliga
	Xantopsi			Sällsynta
	Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom			Ingen känd frekvens
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
	Trombos			Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Bronkit		Vanliga	
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga	
	Dyspné			Sällsynta
	Interstitiell lunginflammation			Sällsynta
	Faryngit		Vanliga	
	Lungödem			Sällsynta
	Andnöd			Mindre vanliga
	Rinit		Vanliga	
	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)			Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	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	
Lever och gallvägar	Akut kolekystit			Sällsynta
	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus)			Sällsynta
	Autoimmun hepatit ²		Ingen känd	

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartan- medoxomil/ hydroklortiazid	Olmeseartan- medoxomil	Hydroklortiazid
			frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Allergisk dermatit		Mindre vanliga	
	Anafylaktisk hudreaktion			Sällsynta
	Angioneurotiskt ödem	Sällsynta	Sällsynta	
	Kutan lupus erythematosus-liknande reaktioner			Sällsynta
	Eksem	Mindre vanliga		
	Erytem			Mindre vanliga
	Exantem		Mindre vanliga	
	Fotosensitivetsreaktioner			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
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga		
	Artrit		Vanliga	
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Vanliga	
	Muskelspasmer	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Muskelsvaghet			Sällsynta
	Myalgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
	Smärta i extremiteterna	Mindre vanliga		
	Pares			Sällsynta
	Skelettsmärta		Vanliga	
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt	Sällsynta	Sällsynta	
	Hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	
	Interstitiell nefrit			Sällsynta
	Njurinsufficiens		Sällsynta	
	Njurdysfunktion			Sällsynta
	Urinvägsinfektion		Vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erekttil dysfunktion	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	
	Bröstsmärta	Vanliga	Vanliga	
	Ansiktsödem		Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	
	Feber			Sällsynta
	Influensaliknande symtom		Vanliga	
	Letargi		Sällsynta	
	Sjukdomskänsla	Sällsynta	Mindre vanliga	
	Smärta		Vanliga	
	Perifert ödem	Vanliga	Vanliga	
	Svaghet	Mindre vanliga		

MedDRA Organklasssystem	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartan- medoxomil/ hydroklortiazid	Olmesartan- medoxomil	Hydroklortiazid
Undersökningar	Ökat ALAT	Mindre vanliga		
	Ökat ASAT	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalcium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Ökat blodkreatininfosfokinas		Vanliga	
	Ökat blodglukos	Mindre vanliga		
	Minskat blodhematokrit	Sällsynta		
	Minskat blodhemoglobin	Sällsynta		
	Ökade blodfetter	Mindre vanliga		
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökad blodurea	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Ökat blodureakväve	Sällsynta		
	Ökad blodurinsyra	Sällsynta		
	Ökat gammaglutamyl- transferas	Mindre vanliga		
	Ökade leverenzymmer		Vanliga	

¹ 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).

² Fall av autoimmun hepatit med en latens på några månader till år har rapporterats efter godkännandet för försäljning, vilka var reversibla efter utsättning av olmesartan.

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

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

De mest troliga symtomen på överdosering av olmesartanmedoxomil förväntas vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan också förekomma. Överdoserings 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 kopplat till samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Det finns ingen tillgänglig information om dialyserbarheten av olmesartan eller hydroklortiazid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA08.

Verkningsmekanism/Farmakodynamiska effekter

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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-reninivåer och angiotensin I- och II-koncentrationer och en viss minskning av plasmakoncentrationerna av aldosteron.

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

Dosering en gång dagligen med olmesartanmedoxomil ger en effektiv och jämn blodtrycksänkning under dosintervallet på 24-timmar. Dosering en gång dagligen gav liknande 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(*Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*)-studien med 4 447 patienter med typ 2-diabetes, normo-albuminuri 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 liknande 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(*Olmесartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy*)-studien undersökte effekterna av olmesartan på njur- och kardiovaskulära utfall hos 577 randomiserade japanska och kinesiska typ 2-diabetespatienter med manifest nefropati. Under en uppföljningsperiod på 3,1 år i median fick patienterna antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel inklusive ACE-hämmare.

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

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtrycksänkande effekten av tiaziddiuretika är inte fullständigt känd. Tiazider påverkar de renala tubulära mekanismerna vid elektrolytreabsorption, vilket direkt ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär lika stora mängder. Den diuretiska verkan av hydroklortiazid minskar plasmavolym, ökar plasmareninaktivitet och ökar aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serumkalium. Renin-aldosteron-förbindelsen är medierad av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka kaliumförlusten som är kopplad till tiaziddiuretika. Med hydroklortiazid börjar den diuretiska effekten efter cirka 2 timmar med maximal effekt cirka 4 timmar efter dosering, och effekten kvarstår under cirka 6-12 timmar.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid i 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 mg/12,5 mg och 20 mg/25 mg olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid resulterade i genomsnittliga placebo-subtraherade systoliska/diastoliska blodtryckssänkningar vid dalvärdet 12/7 mmHg respektive 16/9 mmHg.

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 mmHg respektive 12/7 mmHg i jämförelse med baseline av olmesartanmedoxomil som monoterapi. De genomsnittliga största systoliska/diastoliska blodtryckssänkningarna vid dalvärde jämfört med baseline vid konventionell mätning var 11/10 mmHg respektive 16/11 mmHg.

Effekten av kombinationsbehandling med olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid upprätthölls under långtidsbehandling (ett år). Utsättning av behandling med olmesartanmedoxomil, med eller utan samtidig behandling med hydroklortiazid, resulterade inte i återkommande hypertoni.

De fasta kombinationerna olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg undersöktes i tre kliniska studier med 1482 hypertensiva patienter.

En dubbelblind studie med essentiell hypertoni utvärderade effekten av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg kombinationsbehandling jämfört med olmesartanmedoxomil 40 mg i monoterapi med genomsnittlig sittande diastolisk blodtryckssänkning som primär effektparameter. Systoliskt/diastoliskt blodtryck sänktes med 31,9/18,9 mmHg i kombinationsgruppen jämfört med 26,5/15,8 i monoterapigruppen ($p < 0,0001$) efter 8 veckors behandling.

I en dubbelblind men icke-kontrollerad andra fas av denna studie gav upptitrering av icke-svarande patienter från olmesartanmedoxomil 40 mg i monoterapi till fast kombination av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg samt från fast kombination av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg till fast kombination av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/25 mg en ytterligare relevant sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck, vilket bekräftar att upptitrering är ett kliniskt meningsfullt sätt att förbättra blodtryckskontrollen.

En andra dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie utvärderade effekten av tillägg av hydroklortiazid till behandlingen av patienter som inte var tillräckligt kontrollerade efter 8 veckors behandling med olmesartanmedoxomil 40 mg i monoterapi. Patienterna fortsatte antingen med olmesartanmedoxomil 40 mg i monoterapi eller fick tillägg av hydroklortiazid 12,5 mg eller 25 mg i ytterligare 8 veckor. En fjärde grupp randomiserades till att få den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg.

Tillägg av hydroklortiazid 12,5 mg eller 25 mg resulterade i ytterligare systolisk/diastolisk blodtrycksänkning på 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) respektive 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) jämfört med behandlingen med enbart olmesartanmedoxomil 40 mg.

En jämförelse mellan patienter som fick den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg och patienter som fick 40 mg/12,5 mg uppvisade en statistiskt signifikant skillnad i systolisk blodtryckssänkning med 2,6 mmHg till förmån för den högre doskombinationen ($p = 0,0255$), medan för diastolisk blodtrycksänkning observerades en skillnad på 0,9 mmHg. Ambulatorisk blodtrycksövervakning (ABPM) baserat på de genomsnittliga förändringarna av diastolisk och systolisk blodtryck över 24 timmar, dagtid och natttid, bekräftade resultaten från konventionella blodtrycksmätningar.

En annan dubbelblind, randomiserad studie jämförde effekten av en kombinationsbehandling med den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 20 mg/25 mg och den fasta

kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/25 mg hos patienter med otillräckligt kontrollerat blodtryck efter 8 veckors behandling med olmesartanmedoxomil 40 mg.

Efter 8 veckors kombinationsbehandling sänktes systoliskt/diastoliskt blodtryck signifikant jämfört med baseline med 17,1/10,5 mmHg i gruppen för den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 20 mg/25 mg och 17,4/11,2 mmHg i gruppen för den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/25 mg. Skillnaden mellan de båda behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikant vid användning av konventionell blodtrycksmätning, vilket kan förklaras utifrån den kända platta dosresponseffekten av angiotensin II-receptorantagonister, såsom olmesartanmedoxomil.

En kliniskt relevant och statistiskt signifikant skillnad observerades dock till förmån för den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 40 mg/25 mg jämfört med den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid 20 mg/25 mg i genomsnittlig ABPM över 24 timmar, dagtid och nattetid, för både systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Den antihypertensiva effekten av den fasta kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid var likartad oavsett ålder, kön eller diabetesstatus.

Dubbelblockad av renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with 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 på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för organskada i slutskedet. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat några signifikant positiva effekter 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 på grund av 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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar samt 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 en justerad 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-respons förhållande 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 en ”prodrug”. Den ombildas snabbt till den farmakologisk 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 har minimal effekt på biotillgängligheten av olmesartan och olmesartanmedoxomil kan därför 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 proteinbinding 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 återfanns 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 och 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 upprepad oral dosering. ”Steady state” uppnåddes efter de första få doserna och ingen ytterligare ackumulering var tydlig efter 14 dagars upprepad 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.

Kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid

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 personer (65 år eller äldre):

Hos hypertensiva patienter ökade olmesartans AUC vid "steady state" med ca 35 % hos äldre personer (65-75 år) och ca 44 % hos mycket äldre personer (≥ 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 gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontroller (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4).

Maximaldos olmesartanmedoxomil till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Användning av olmesartanmedoxomil till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) rekommenderas inte.

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 hos motsvarande friska kontroller. Genomsnittliga C_{\max} -värden för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen och maximal dos bör inte överstiga 20 mg en gång dagligen. Olmesartanmedoxomil har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4).

Nedsatt leverfunktion påverkar inte farmakokinetiken för hydroklortiazid signifikant.

Läkemedelsinteraktioner

Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Dessa effekter har också observerats för andra AT₁-receptorantagonister och för ACE-hämmare och verkar ha inducerats av den farmakologiska mekanismen vid höga doser av 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 av 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
Magnesiumstearat
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa

Tablettdragering

Titandioxid
Talk
Poly(vinyl alkohol)
Makrogol 3000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC-folie, Alu-folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg/12,5 mg: 33475

40 mg/25 mg: 33476

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.8.2016

Datum för förnyat godkännande: 14.2.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.8.2022