

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävä kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia sisältävä kalvopäällysteinen tabletti sisältää 98 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

20 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti: punertavankeltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa yhdellä puolella merkintä "OH1" ja toisella puolella ei merkintää.

Koko: halkaisija noin 8,6 mm.

20 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleanpunertava, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa yhdellä puolella merkintä "OH4" ja toisella puolella ei merkintää.

Koko: halkaisija noin 8,6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord kiinteä yhdistelmävalmiste on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä olmesartaanimedoksomiililla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi hoidon aloitukseen, vaan niitä tulee käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksomiilihoidolla yksinään käytettynä. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord otetaan kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

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

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

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

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoitoon suositellaan samaa yhdistelmävalmisteanosta kuin muillekin aikuisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja käytetään potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), munuaistoiminnan säännöllistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4). Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Olmесartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Refraktaarinen hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja oireinen hyperurikemia.

Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteiden tukokset.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravasulaarisen volyymin vaje:

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

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

Potilailla, joilla verisuonitonous 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 lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvinaisena akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Renovaskulaarinen hypertensio:

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

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirrot:

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) (katso kohta 4.3). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$). Tällaisille potilaille Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta on kuitenkin käytettävä varoen ja säännöllistä seerumin kalium-, kreatiini- ja virtsahappopitoisuuden seuranta suositellaan. Tiatsididiureetteihin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos todetaan etenevä munuaisten vajaatoiminta, hoito on arvioitava huolellisesti uudelleen ja diureettihoidon keskeyttämistä on syytä harkita.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta.

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

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta:

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

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia:

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

Primaarinen aldosteronismi:

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja ei suositella näille 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 kolesteroli- ja triglyseriditasojen 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 hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia merkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikotus, letargia, väsymys, rauhattomuus, lihaskivut tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

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

Toisaalta Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen olmesartaanimedoksomiili-komponentin aiheuttaman angiotensiini II:n reseptorien (AT1) salpauksen takia voi esiintyä hyperkalemiaa, varsinkin munuaisten vajaatoiminnan ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumtason riittävää seuranta suositellaan. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita ja muita lääkevalmisteita, jotka voivat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini) on käytettävä varoen yhdessä Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin eritystä virtsaan ja aiheuttaa ajoittain seerumin kalsiumtason vähäistä nousua potilailla, joilla ei tiedetä olevan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Hyperkalsemia

voi olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää 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 salpaajia ja tiatsideja sisältävien lääkkeiden tavoin, Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Keliakiatyyppinen suolisairaus:

Olmesartaania käyttävillä potilailla on joitakin kuukausia tai vuosia kestäneen hoidon jälkeen raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteista kroonista ripulia, jonka syynä on mahdollisesti paikallinen viivästynyt yliherkkyysoire ja johon liittyy huomattavaa lahtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita olmesartaanihoidon aikana eikä muita ilmeisiä syitä todeta, olmesartaanihoito on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei paranna viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, on harkittava tarkempaa erikoislääkärin (esim. gastroenterologin) konsultointia.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, äkilliseen ohimenevään myopiaan ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat äkillisesti alkava näöntarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu ja yleensä oireet ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkityksen aloittamisesta. Hoitamaton äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on keskeyttää hydroklooritiatsidilääkitys mahdollisimman nopeasti. Nopeaa lääketieteellistä tai kirurgista hoitoa on mahdollisesti harkittava, jos intraokulaarista painetta ei saada hallintaan. Penisilliini- tai sulfonamidiallergia voivat olla akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen riskitekijöitä.

Etniset erot:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiilin verenvainetta alentava vaikutus on hieman heikompi mustaihosisilla kuin valkoihosisilla. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihosisilla verenvainepotilailla.

Raskaus:

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

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttävillä potilailla on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilailla on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten

koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

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 Accord -tablettien käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Muuta:

Arterioskleroosia sairastavilla potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus, on olemassa riski, että liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Hydroklooritiatsidista aiheutuvia yliherkkyysoireyhtiä 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.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät sekä olmesartaanimedoksoomiin että hydroklooritiatsidiin:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium:

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja lisääntynyttä toksisuutta on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja ACE:n estäjiä ja harvinaisissa tapauksissa käytettäessä angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Lisäksi tiatsidit heikentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä vuoksi litiumin toksisuusriski voi suurentua. Tämän takia Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien 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:

Tulehduskipuläkkeet (ts. asetyylisalisyylihappo (> 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 verenpainetta alentavat lääkeaineet:

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteeseen verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Alkoholi, barbituraatit, narkootiset aineet tai masennuslääkkeet:

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Olmesartaanimedoksomiliin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Muuta

Antasidihoidon jälkeen (alumiinimagnesiumhydroksidi) havaittiin olmesartaanimedoksomiliin hyötyosuuden vähäistä pienenemistä.

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

Olmesartaanimedoksomiliin ja pravastatiinin samanaikaisella käytöllä ei ollut terveillä vapaaehtoisilla

kliinisesti merkittävää vaikutusta kummarkaan farmakokinetiikkaan.

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

Hydroklooritiatsidiin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat:

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

Kolestyramiini ja kolestipoli:

Anioninvaihtajahartsit häiritsevät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Digitalisglykosidit:

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

Läkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöillä on vaikutusta:

Seerumin kaliumtason ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan, kun Olmesartan medoximil/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti 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. bepridili, sisapridi, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, i.v. vinkamiini).

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini):

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni):

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

Diabeteslääkkeet (oraaliset ja insuliini):

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

Kihti-lääkkeet (esim. probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli):

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

Amantadiini:

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin haittavaikutusriskiä.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):

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

Salisylaattit:

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

Metyylidopa:

Hemolyyttistä anemiamia 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, Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -hoito on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Olmesartaanimedoksomiili:

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille

ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin 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 kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

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

Hydroklooritiatsidi:

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

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

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, 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.

Imetytys:

Olmesartaanimedoksomili:

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

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Jos Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmistettä käytetään imetyksen aikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla voi esiintyä toisinaan huimausta tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Olmesartaanimedoksoomiili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (2,9 %), heitehuimaus (1,9 %) ja väsymys (1,0 %).

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa volyymivajetta, mikä saattaa johtaa elektrolyyttitasapainon häiriöihin (ks. kohta 4.4).

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

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

Olmesartaanimedoksoomiili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa esiin tulleet haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Seuraavassa esitetään myös valmisteen kummankin vaikuttavan aineosan, olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin, käyttöön liittyvät haittavaikutukset niiden tunnettujen turvallisuusprofiilien perusteella.

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

MedDRA- elinjärjestelmä - luokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys		
		Olmesartaanimedoksoomiili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmiste	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
Infektiot	Sylkirauhastulehdus			Harvainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)			Tuntematon
Veri ja imukudos	Aplastinen anemia			Harvainen
	Luuydinlama			Harvainen
	Hemolyyttinen anemia			Harvainen
	Leukopenia			Harvainen
	Neutropenia/agranulosytoosi			Harvainen

	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	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	Sekavuustila			Yleinen
	Kouristukset			Harvinainen
	Tajunnan häiriöt (kuten tajunnanmenetykset)	Harvinainen		
	Heitehuimaus/ouso, epätodellinen olo	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Harvinainen
	Ruokahaluttomuus			Melko harvinainen
	Parestesiat			Harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Uneliaisuus	Melko harvinainen		
	Synkopee	Melko harvinainen		
Silmät	Vähentynyt			Harvinainen

	kyynelnesteen erityys			nen
	Ohimenevä näön sumeneminen			Harvinainen
	Aiemmin kehittyneen myopian paheneminen			Melko harvinainen
	Akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukoma			Tuntematon
	Ksantopsia			Harvinainen
	Suonikalvon effuusio			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 angitti (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 pneumonia			Harvinainen
	Faryngiitti		Yleinen	
	Keuhkoedeema			Harvinainen
	Hengitysvaikeus			Melko harvinainen
	Nuha		Yleinen	
	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)			Hyvin harvinainen

Ruoansulatusel imistö	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			Harvina inen
	Paralyttinen ileus			Hyvin harvina inen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvina inen	Yleinen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvina inen	
	Maksa ja sappi	Akuutti kolekystiitti		
Keltaisuus (intrahepaattinen kolestaattinen ikterus)				Harvina inen
Autoimmuunihepat iitti*			Esiintyvy ys tuntemato n	
Iho ja ihonalainen kudos	Allerginen dermatiitti		Melko harvina inen	
	Anafylaktiset ihoreaktiot			Harvina inen
	Angioneuroottinen edeema	Harvinainen	Harvina inen	
	Ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot			Harvina inen
	Ekseema	Melko harvinainen		
	Eryteema			Melko harvina inen
	Eksanteema		Melko harvina inen	
	Valoyliherkkyysrea ktiot			Melko harvina inen
	Kutina		Melko harvina inen	Melko harvina inen
	Purppura			Melko harvina inen

	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen			Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Harvinainen
	Urtikaria	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen		
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	
	Lihaskouristus	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Lihashyökkös			Harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Pareesit			Harvinainen
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja virtsatie	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen	Harvinainen	
	Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	
	Interstitiaalinen nefriitti			Harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Munuaisten toimintahäiriö			Harvinainen
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	
	Rintakipu	Yleinen	Yleinen	
	Kasvojen turvotus		Melko harvinainen	
	Väsymys	Yleinen	Yleinen	
	Kuume			Harvinainen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Letargia		Harvinainen	

	Huonovointisuus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Kipu		Yleinen	
	Raajojen edeema	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 kreatiinifosfokinaasi-pitoisuus		Yleinen	
	Suurentunut veren glukoosipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt veren 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 ureatypipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut gamma-glutamyltransferaasi-arvo	Melko harvinainen		
	Suurentunut maksasyntyympitoisuus		Yleinen	

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Olmesartaanimedoksomiilin yliannostuksen todennäköisimmät vaikutukset ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi myös esiintyä. Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyviä vaikutuksia ovat elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia) ja kuivuminen liiallisen diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi johtaa lihaskouristuksiin ja/tai paheneviin sydämen rytmihäiriöihin samanaikaisen 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 Accord on angiotensiini II:n reseptorin salpaajiin kuuluvan olmesartaanimedoksomiilin ja tiatsididiureetteihin kuuluvan hydroklooritiatsidin yhdistelmä. Näiden lääkeaineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka on suurempi kuin näillä komponenteilla yksinään.

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

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

stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisinimeytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutukset verisuonien supistumiseen ja aldosteronieritykseen estämällä sen sitoutumisen AT1-reseptoreihin kudoksissa, kuten sileissä lihaksissa ja lisämunuaisissa. Olmesartaanin vaikutus on riippumaton angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesisireitistä. Olmesartaanin selektiivinen angiotensiini II (AT1) -reseptoreiden antagonismi nostaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää jonkin verran plasman aldosteronipitoisuutta.

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

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

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

Olmesartaanimedoksimiilin 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 tyypin 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 merkittävästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienentäminen ei ollut enää tilastollisesti merkittävä. 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 kardiovaskulaarisairauden hoitotuloksiin. Tutkimukseen osallistui 577 satunnaistettua japanilaista ja kiinalaista tyypin 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 kreatiiniinitalon kaksinkertaistumiseen, loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen, mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika) ilmeni olmesartaaniryhmässä 116 potilaalla (41,1 %) ja lumeryhmässä 129 potilaalla (45,4 %) (riskisuhte 0,97; 95 %:n luottamusväli 0,75–1,24, p=0,791).

Yhdistetty toissijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma ilmeni olmesartaaniryhmässä 40 potilaalla (14,2 %) ja lumeryhmässä 53 potilaalla (18,7 %). Yhdistettyyn kardiovaskulaariseen päätetapahtumaan kuului kardiovaskulaarisista syistä johtunut kuolema (olmesartaaniryhmässä 10 potilasta (3,5 %) ja lumeryhmässä 3 potilasta (1,1 %)), kokonaiskuolleisuus (19 potilasta (6,7 %) vs. 20 potilasta (7,0 %)), ei-fataali aivohalvaus (8 potilasta (2,8 %) vs. 11 potilasta (3,9 %) ja ei-fataali sydäninfarkti (3 potilasta (1,1 %) vs. 7 potilasta (2,5 %)).

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä alentaa verenpainetta additiivisesti ja vaikutus kasvaa yleensä kummankin komponentin annoksen suurentuessa. Yhdistetyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän (20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg) anto laski keskimääräistä lumelääkekorjattua systolista verenpainetta enimmillään 12 mmHg ja diastolista verenpainetta 7 mmHg annoksella 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia ja annoksella 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia systolinen verenpaine aleni vastaavasti 16 mmHg ja diastolinen verenpaine 9 mmHg. Iällä ja sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon hoitovasteeseen.

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 lähtötasoon. Keskimääräinen systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku enimmillään verrattuna lähtötasoon oli tavanomaisesti mitattuna vastaavasti 11/10 mmHg ja 16/11 mmHg.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon teho säilyi (1 vuoden) pitkäaikaishoidossa. Olmesartaanimedoksomiilihoidon lopettaminen ei aiheuttanut rebound-hypertensiota riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesta hydroklooritiatsidihoitoa. Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin kiinteän lääkeaineyhdistelmän vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaarisairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Muuta:

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai 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-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23-1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68-4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta 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 porttilaskimoveren esteraasien vaikutuksesta imeytyessään maha-suolikanavasta. Plasmasta tai eritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksomiilia tai muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

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

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

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu lähes täysin plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkittävien, proteiineista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni olmesartaanin ja muiden

samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin voimakkaasti sitoutuneiden lääkeaineiden välillä (koska olmesartaani-medoksomiliin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä interaktioita). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on erittäin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus suonensisäisen annostelun jälkeen on pieni (16–29 l).

Hydroklooritiatsidi:

Olmესartaanimedoksomiliin 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

Olmесartaanimedoksomili:

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

Olmесartaanin terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika oli 10–15 tuntia usean oraalisen annoksen jälkeen. Vakaa tila saavutettiin muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen, eikä kertymistä havaittu toistuvassa annostelussa 14 päivän jälkeen. Munuaispuhdistuma oli noin 0,5–0,7 litraa tunnissa annostuksesta riippumatta.

Hydroklooritiatsidi:

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

Olmесartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

Olmесartaanin vakaan tilan AUC suureni iäkkäillä (65–75-vuotiailla) verenpainepotilailla noin 35 % ja erittäin iäkkäillä (yli 75-vuotiailla) potilailla noin 44 % nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (ks. kohta 4.2). Käytössä olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on pienempi sekä terveillä että hypertensiivisillä iäkkäillä potilailla verrattuna nuoriin terveisiin vapaaehtoisiiin.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 6 % suuremmat ja keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla 65 % suuremmat verrattuna vastaavien terveiden kontrollihenkilöiden arvoihin. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli 0,26 % terveillä vapaaehtoisilla, 0,34 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 0,41 % keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettujen toistuvien annosten jälkeen olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo oli jälleen noin 65 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Olmesartaanin keskimääräinen C_{max} -arvo oli samankaltainen maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä tutkimushenkilöillä. Olmesartaanimedoksomiilia ei ole tutkittu vaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.4).

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Olmესartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta tutkittiin rotilla ja koirilla oraalista pitkäaikaistoksisuutta koskevissa, enintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Kuten kummallakin näillä lääkeaineilla sekä muilla tämän luokan lääkevalmisteilla, myös yhdistelmän toksisten vaikutusten pääasiallinen kohde-elin oli munuaisten toiminnassa (seerumin ureatypen ja seerumin kreatiniinitason nousu). Suuret annokset aiheuttivat rottien ja koirien munuaisissa tubulusten degeneraatiota ja regeneraatiota, luultavasti munuaisten hemodynaamisten muutosten kautta (hypotensiosta johtuva munuaisten perfuusion väheneminen, tubulushypoksia ja tubulussolujen degeneraatio). Lisäksi olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä laski punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti) ja pienensi rottien sydämen painoa.

Näitä vaikutuksia on havaittu myös muilla AT1-reseptorin salpaajilla ja ACE:n estäjillä ja ne näyttävät liittyvän suurten olmesartaanimedoksomiiliannosten farmakologisiin vaikutuksiin, eikä niillä näytä olevan merkitystä ihmisille suositeltuja hoitoannoksia käytettäessä.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3000
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg ja 20 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/alumiini-läpipainopakkaukseen, jossa on 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 tai 300 tablettia, tai yksittäispakattuina alumiini/alumiini-läpipainopakkauksiin, joista ne voidaan irrottaa repäisykohtaa pitkin ja joissa on 10, 28, 50 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg/12,5 mg: 34158
20 mg/25 mg: 34159

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.09.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.05.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett som innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid innehåller 111 mg laktosmonohydrat.

En filmdragerad tablett som innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid innehåller 98 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

20 mg/12,5 mg filmdragerad tablett: rödgulskiftande, rund, filmdragerad tablett, märkt med "OH1" på den ena sidan och omärkt på den andra sidan.

Storlek: diameter cirka 8,6 mm.

20 mg/25 mg filmdragerad tablett: rosafärgad, rund, filmdragerad tablett, märkt med "OH4" på den ena sidan och omärkt på den andra sidan.

Storlek: diameter cirka 8,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord fast kombinationspreparat är avsett för vuxna patienter som inte uppnår tillräcklig blodtrycks kontroll med enbart olmesartanmedoxomil.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord ska inte användas för inledning av behandling utan läkemedlet ska användas hos patienter som inte uppnått tillräcklig blodtrycks kontroll med 20 mg olmesartanmedoxomil som monoterapi. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord ska tas en gång dagligen i samband med måltid eller utan föda.

Övergång direkt från 20 mg olmesartanmedoxomil-monoterapi till en fast läkemedelskombination kan

överbägas, då det är kliniskt motiverat, och beaktande att olmesartanmedoxomils maximala blodtryckssänkande effekt uppnås cirka 8 veckor efter att behandlingen inletts (se avsnitt 5.1). På basen av de aktiva komponenterna i läkemedlet rekommenderas titrering av dosen enligt följande:

Tabletter som innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid kan ges till patienter som inte uppnått tillräcklig blodtryckskontroll enbart med hjälp av 20 mg olmesartanmedoxomil använt som optimal monoterapi.

Kombinationspreparatet som innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid kan ges till patienter som inte uppnått tillräcklig blodtryckskontroll med en kombination innehållande 20 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid.

Äldre (≥ 65 år)

För behandling av äldre patienter rekommenderas samma dos av kombinationspreparatet som för andra vuxna.

Nedsatt njurfunktion

När Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord ges till patienter som har milt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min), rekommenderas regelbunden övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4). Användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord ska användas med försiktighet till patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 5.2). Om patienten har måttligt nedsatt leverfunktion, rekommenderas en initialdos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, och den maximala dosen på 20 mg en gång dagligen får inte överskridas. Blodtrycket och njurfunktionen ska övervakas noggrant hos patienter som använder diuretika och/eller andra blodtrycksmediciner, om de även har nedsatt leverfunktion. Det finns ingen erfarenhet av användningen av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord får inte användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 5.2) eller i behandlingen av patienter med kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accords säkerhet och effekt vid behandlingen av barn och ungdomar under 18 år har inte säkerställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot övriga sulfonamiderivat (eftersom hydroklortiazid är ett sulfonamiderivat).

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

Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi, hyponatremi och symtomatisk hyperurikemi.

Svårt nedsatt leverfunktion, kolestas och gallvägsobstruktion.

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

Samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Minskad intravaskulär volym:

Symtomatisk hypotension kan förekomma särskilt efter den första dosen hos patienter med minskad blodvolym och/eller vid natriumbrist som en följd av kraftig diuretikabehandling, saltfattig kost, diarré eller kräkningar. Dessa tillstånd ska behandlas innan Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord administreras.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet:

Hos patienter vars käriltnus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt.

Renovaskulär hypertension:

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

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantationer:

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord får inte användas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$) (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\geq 30 \text{ ml/min}$, $< 60 \text{ ml/min}$). Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord ska dock användas med försiktighet till dessa patienter, och regelbunden övervakning av koncentrationerna av serumkalium, kreatinin och urinsyra rekommenderas. Tiaziddiuretika-relaterad azotemi kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om progressiv nedsatt njurfunktion konstateras, ska behandlingen bedömas noga på nytt, och det finns skäl att överväga avbrytande av diuretikabehandling.

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Olmesartan/Hydrochlorothiazide Accord hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Det finns data som visar att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad, får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under frekvent, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion:

För närvarande finns det ingen erfarenhet av användningen av olmesartanmedoxomil hos patienter som har svårt nedsatt leverfunktion. Dessutom kan mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen under tiazidbehandlingen orsaka leverkoma hos patienter som har nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. På grund av detta ska försiktighet iakttas i behandlingen av patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Användning av Olmesartan

medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3, 5.2).

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Liksom i samband med användningen av andra vasodilatatorer bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primär aldosteronism:

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på behandling med antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 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 tiazidbehandling.

Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

Elektrolytbalans:

För patienter som får diuretikabehandling bör regelbunden bestämning av serumelektrolyter utföras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (såsom hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom 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 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord, 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 försiktighet tillsammans med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att olmesartanmedoxomil skulle minska eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Kloridunderskott är generellt mild och kräver vanligtvis ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium 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 parathyroideafunktionen genomförs.

Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Utspänningshyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i varmt väder.

Litium:

Som för andra läkemedel som innehåller angiotensin II-receptorantagonister och tiazider i kombination, rekommenderas inte samtidig administrering av kombinationen Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord och litium (se avsnitt 4.5).

Celiaki-liknande enteropati:

I mycket sällsynta fall har svår kronisk diarré med betydande viktnedgång rapporterats hos patienter som tar olmesartan några få månader till år efter läkemedlets insättande, eventuellt orsakad av en lokal försenad överkänslighetsreaktion. Intestinala biopsier från patienter uppvisade ofta villusatrofi. Om en patient utvecklar dessa symtom under behandling med olmesartan och andra orsaker inte konstateras, ska behandlingen med olmesartan avslutas omedelbart och inte återupptas. Om diarrén inte går över inom en vecka efter avslutande av behandlingen, bör noggrannare konsultation med en specialist (t.ex. gastroenterolog) övervägas.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta, vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta hydroklortiazidbehandlingen så snart som möjligt.

Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska eventuellt övervägas, om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnestiska uppgifter om sulfonamid- eller penicillinallergi.

Etniska skillnader:

I likhet med övriga angiotensin II-receptorantagonister är den blodtryckssänkande effekten av olmesartanmedoxomil något svagare hos personer med svart hud än hos de med vit hud. Detta kan bero på att tillstånd förknippade med en låg reninkoncentration är vanligare hos svarta blodtryckspatienter.

Graviditet:

Behandling med angiotensin II-antagonister ska inte påbörjas under graviditet. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorantagonister planerar graviditet, bör hon byta till något annat blodtrycksläkemedel, där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet, om inte användningen av angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig. Vid konstaterad graviditet måste behandlingen med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt, och vid behov ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på Danmarks nationella cancerregister. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och rådas att regelbundet kontrollera om nya förändringar uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudförändringar. Patienter bör också instrueras om möjliga förebyggande åtgärder (såsom begränsad exponering för solljus och ultraviolett strålning och tillräckligt skydd vid exponering) för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudförändringar ska undersökas omedelbart och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska utföras utan dröjsmål. Användningen av hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (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 Accord sättas ut och lämplig behandling sätts in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Övrigt:

Patienter med arterioskleros, som har en ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom, löper risk för att ett kraftigt blodtrycksfall kan leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Överkänslighetsreaktioner orsakade av hydroklortiazid kan förekomma oberoende av om patienten tidigare haft allergi eller astma, men reaktioner är dock sannolikare hos patienter som haft dessa tidigare.

Försämring eller aktivering av SLE (systemisk lupus erythematosus) har rapporterats i samband med användning av tiaziddiuretika.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Möjliga interaktioner relaterade till både olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid:

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium:

Reversibla ökning 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. Därför rekommenderas inte användningen av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 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.

Anti-inflammatoriska läkemedel:

Anti-inflammatoriska läkemedel (dvs. acetylsalicylsyra (> 3 g/dygn), COX-2-hämmare och icke-selektiva anti-inflammatoriska läkemedel) kan minska den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika och angiotensin II-receptorantagonister.

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

Amifostin:

Förstärkning av antihypertensiv effekt kan förekomma.

Andra blodtryckssänkande läkemedel:

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accords antihypertensiva effekt kan öka i samband med

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

ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren:

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-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkar kaliumhalten:

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 serumkaliumhalten (t.ex. heparin, ACE-hämmare) kan leda till öknings i serumkalium (se avsnitt 4.4). Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna förskrivs i kombination med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord, rekommenderas övervakning av kaliumplasmanivåerna.

Gallsyrabindande medlet kolesevelam:

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

Övrigt

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-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro* och hade inga eller minimalt inducerande effekter på cytokrom P450-aktiviteten hos råttor. Inga kliniskt relevanta interaktioner mellan olmesartan och läkemedel som metaboliserades av ovanstående cytokrom P450-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, bensylpenicillinnatrium [G-penicillin] eller salicylsyraderivat). Sådan samtidig användning

rekommenderas därför inte.

Samtidig användning kräver försiktighet

Kalciumsalter:

Tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivån p.g.a. minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, ska serumkalciumnivån kontrolleras och kalciumdosen justeras därefter.

Kolestyramin och kolestipolresiner:

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbyttar-resiner.

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 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord administreras med läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium (t.ex. digitalisglykosider och antiarytmika) och följande läkemedel som inducerar torsades de pointes (ventrikulär takykardi) (inklusive vissa antiarytmika), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsades de pointes (ventrikulär takykardi):

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

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

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

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden):

Ökad biotillgänglighet av tiaziddiuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Antidiabetika (oral medel och insulin):

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

Metformin:

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

Betablockerare och diazoxid:

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare 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, sulfapyrazon och allopurinol):

Dosjustering av urikosuriska läkemedel kan vara nödvändig, eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Dosökningar för probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. 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. cyklofosamid, 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 rapporterats 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 detta kombinationspreparat vid graviditet rekommenderas inte användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Behandling med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 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 kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska studieresultat tyder på att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester ökar fostrets risk för missbildningar. Resultaten är dock inte övertygande, men en liten ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inte resultat från jämförande epidemiologiska studier om risker förknippade med användningen av angiotensin II-receptorantagonister, men användningen av dessa läkemedel kan vara förknippade med samma risk som med ACE-hämmare. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorantagonister planerar graviditet, bör hon byta till något annat blodtrycksläkemedel, där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet, om inte användningen av angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig. Vid konstaterad graviditet måste behandlingen med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt, och vid behov ska en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern är skadligt för fostrets utveckling (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal utveckling (njursvikt, hypotension och hyperkalemi kan förekomma). (Se avsnitt 5.3.) Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester, rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurfunktion och skalle.

Spädbarn, vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister, bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentabariären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under andra och tredje trimestern försvaga fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala biverkningar, såsom gulsot, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid behandlingen av graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

Amning

Olmesartanmedoxomil:

Eftersom ingen information angående användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord under amning finns, rekommenderas inte användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord, och under amningen ska en behandling med bättre dokumenterad säkerhetsprofil väljas. Detta gäller särskilt amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i modersmjölk i små mängder. Höga doser av tiazider som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord under amning rekommenderas inte. Om Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord används under amning, ska de lägsta möjliga doserna användas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel eller trötthet kan ibland förekomma hos patienter som använder antihypertensiv behandling, vilket kan försämra reaktionsförmågan.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord är huvudvärk (2,9 %), yrsel (1,9 %) och trötthet (1,0 %).

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra volymförlust, som kan leda till störningar i elektrolytbalansen (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar fick 1 155 patienter olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid i doser på 20/12,5 mg eller 20/25 mg, och 466 patienter fick placebo under högst 21 månader. Den totala förekomsten av biverkningar hos patienterna som fick kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid var liknande den som hos patienterna som fick placebo. Även andelen patienter som avbröt prövningen var liknande hos de som fick olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid 20/12,5 mg – 20/25 mg (2 %) som hos de som fick placebo (3 %). Förekomsten av biverkningar i allmänhet hos de som fick olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid i förhållande till placebo föreföll vara oberoende av ålder (under 65 år vs. minst 65 år), kön eller etnicitet, men förekomsten av yrsel var något större hos minst 75-åriga patienter.

Säkerheten hos en större styrka av kombinationen Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord undersöktes dessutom i kliniska prövningar med 3 709 patienter som fick 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg olmesartanmedoxomil i kombination med hydroklortiazid.

Biverkningar av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord i kliniska prövningar, säkerhetsstudier efter marknadsgodkännande och spontanrapportering sammanfattas i tabellen nedan.

I det följande presenteras också biverkningar av läkemedlets båda aktiva innehållsämnen, olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid, baserat på den kända säkerhetsprofilen för dessa substanser.

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

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartanmedoxomil/ hydroklortiazid	Olmesartan	Hydroklor- tiazid
Infektioner och infestationer	Sialadenit			Sällsynta
Benigna och maligna neoplasier (inklusive cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)			Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Aplastisk anemi			Sällsynta
	Benmärgs-depression			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
	Glukosuri			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	Förvirrings-			Vanliga

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens	Olmesartan	Hydroklor- tiazid
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklor-tiazid		
perifera nervsystemet	tillstånd			
	Kramper			Sällsynta
	Medvetande- störningar (såsom medvetslöshet)	Sällsynta		
	Yrsel/konstig känsla av overklighet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Sällsynta
	Aptitlöshet			Mindre vanliga
	Parestesier			Sällsynta
	Postural yrsel	Mindre vanliga		
	Somnolens	Mindre vanliga		
	Synkope	Mindre vanliga		
Ögon	Nedsatt tårproduktion			Sällsynta
	Övergående dimsyn			Sällsynta
	Försämring av underliggande myopi			Mindre vanliga
	Akut myopi, akut trångvinkel- glaukom			Ingen känd frekvens
	Xantopsi			Sällsynta
	Choroidal effusion			Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Hjärtat	Angina pectoris		Mindre vanliga	
	Hjärtarytmier			Sällsynta
	Hjärtklappning	Mindre vanliga		
Blodkärl	Emboli			Sällsynta
	Hypotension	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)			Sällsynta
	Ortostatisk hypotension	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Trombos			Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkit		Vanliga	
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga	
	Dyspné			Sällsynta
	Interstitiell pneumoni			Sällsynta
	Faryngit		Vanliga	
	Lungödem			Sällsynta
	Andnöd			Mindre

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens	Olmesartan	Hydroklortiazid
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklortiazid		
				vanliga
	Rinit		Vanliga	
	Akut andnödssyndrom (ARDS, se avsnitt 4.4)			Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Förstoppning			Vanliga
	Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga	Vanliga	
	Gastrisk irritation			Vanliga
	Gastroenterit		Vanliga	
	Flatulens			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 kolecystit			Sällsynta
	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk ikterus)			Sällsynta
	Autoimmun hepatit*		Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Allergisk dermatit		Mindre vanliga	
	Anafylaktiska hudreaktioner			Sällsynta
	Angioneurotiskt ödem	Sällsynta	Sällsynta	
	Reaktioner liknande kutan lupus erythematosus			Sällsynta
	Eksem	Mindre vanliga		
	Erytem			Mindre vanliga
	Exantem		Mindre vanliga	
	Fotosensitivitetsreaktioner			Mindre vanliga
	Klåda		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura			Mindre vanliga
	Hudutslag	Mindre vanliga	Mindre	Mindre

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklortiazid	Olmesartan	Hydroklor- tiazid
			vanliga	vanliga
	Reaktivering av kutan lupus erythematosus			Sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			Sällsynta
	Urtikaria	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga		
	Artrit		Vanliga	
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Vanliga	
	Muskelkramp	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Muskelsvaghet			Sällsynta
	Muskelsmärta	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	
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga		Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	
	Bröstmärta	Vanliga	Vanliga	
	Ansiktsödem		Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	
	Feber			Sällsynta
	Influensaliknande symtom		Vanliga	
	Letargi		Sällsynta	
	Sjukdomskänsla	Sällsynta	Mindre vanliga	
	Smärta		Vanliga	
	Perifert ödem	Vanliga	Vanliga	
	Svaghet	Mindre vanliga		
Undersökningar	Ökat ALAT	Mindre vanliga		
	Ökat ASAT	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalcium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Ökat blodkreatinin- fosfokinas		Vanliga	

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartanmedoxomil/ hydroklortiazid	Olmesartan	Hydroklor- tiazid
	Ökat blodglukos	Mindre vanliga		
	Minskat blodhematokrit	Sällsynta		
	Minskat blodhemoglobin	Sällsynta		
	Ökade blodfetter	Mindre vanliga		
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökat blodurea	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Ökat blodureakväve	Sällsynta		
	Ökad blodurinsyra	Sällsynta		
	Ökat gamma- glutamyltransferas	Mindre vanliga		
	Ökade leverenzym		Vanliga	

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

*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.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord. Patienten bör noggrant övervakas, och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tid från intag och symtomens svårighetsgrad. Rekommenderade åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller ventrikelsköljning. Aktivt kol kan vara nyttigt. 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. Överdoser med hydroklortiazid är förknippad med elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi) och dehydrering orsakad av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och sömnhet. Hypokalemi kan leda till

muskel spasmer 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 Accord 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 Accord en gång dagligen ger en effektiv och jämn sänkning av blodtrycket under ett 24 timmars doseringsintervall.

Olmesartanmedoxomil är en oralt verkande och selektiv angiotensin II-receptorantagonist (typ AT1). Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och spelar en signifikant roll i patofysiologin vid hypertoni. Effekterna av angiotensin II innefattar kärlsammandragning, stimulering av syntes och frisättning av aldosteron, stimulering av hjärtat och renal återabsorption av natrium. Olmesartan blockerar effekterna av angiotensin II på kärlsammandragning och aldosteronutsöndring genom att förhindra dess bindning till AT1-receptorerna i vävnader, inklusive de glatta musklerna och binjurarna. Olmesartans effekt är oberoende av ursprung eller syntesväg för angiotensin II. Olmesartans selektiva antagonism av angiotensin II (AT1)-receptorerna resulterar i öknings i plasma-reninnivåer och angiotensin I- och II-koncentrationer och en viss minskning av plasmakoncentrationerna av aldosteron.

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

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

Vid kontinuerlig behandling uppnås maximal blodtryckssänkning 8 veckor efter behandlingsstart, men en betydande del av den blodtryckssänkande effekten kan redan observeras efter 2 veckors behandling.

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

Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)-studien undersökte, om behandling med olmesartan kunde fördröja starten av mikroalbuminuri. I studien deltog 4 447 patienter med typ 2-diabetes, normoalbuminuri och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor. Under en uppföljningstid på 3,2 år (median) fick patienterna antingen olmesartan eller placebo samt något annat antihypertensivt medel, förutom ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister.

För det primära effektmåttet visade studien att olmesartan signifikant minskade risken för tiden till debut av mikroalbuminuri jämfört med placebo. Efter justering av skillnader i blodtryck var denna riskreduktion inte längre statistiskt signifikant. Av patienterna utvecklade 8,2 % (178 av

2 160 patienter) i olmesartangruppen och 9,8 % (210 av 2 139 patienter) i placebogruppern mikroalbuminuri.

Kardiovaskulära händelser uppträdde hos 96 patienter (4,3 %) med olmesartan och 94 patienter (4,2 %) med placebo för sekundära effektmått. Incidensen av kardiovaskulär mortalitet var högre i olmesartangruppen jämfört med placebogruppern (15 patienter [0,7 %] mot 3 patienter [0,1 %]), trots att samma frekvenser av icke-fatal stroke (14 patienter [0,6 %] mot 8 patienter [0,4 %]), och icke-fatal hjärtinfarkt (17 patienter [0,8 %] mot 26 patienter [1,2 %]) samt icke-kardiovaskulär mortalitet (11 patienter [0,5 %] mot 12 patienter [0,5 %]) var i samma klass. 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.

Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT)-studien undersökte effekterna av olmesartan på njur- och kardiovaskulära behandlingsutfall. I studien deltog 577 randomiserade japanska och kinesiska typ 2-diabetespatienter med manifest nefropati. Uppföljningsperioden var 3,1 år (median), och under den tiden fick patienterna antingen olmesartan eller placebo samt andra antihypertensiva medel, inklusive ACE-hämmare.

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

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för tiaziddiuretikas blodtryckssänkande effekt är inte helt känd. Tiaziderna verkar direkt på reabsorptionen av elektrolyter i njurtubuli genom att öka utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid minskar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten och utsöndringen av aldosteron, vilket leder till ökad utsöndring av kalium och bikarbonat i urin samt sänkt kaliumkoncentration. Angiotensin II styr renin-aldosteronförbindelsen, och därför tenderar samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister upphäva kaliumbristen, som är förknippad med användning av tiaziddiuretika. Vid användning av hydroklortiazid börjar diuresen efter cirka 2 timmar, och effekten är som störst cirka 4 timmar efter att dosen tagits. Effekten kvarstår dock i cirka 6–12 timmar.

Epidemiologiska undersökningar har visat att en långvarig användning av hydroklortiazid-monoterapi minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Klinisk effekt och säkerhet

Kombinationen av Olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid sänker blodtrycket additivt, och effekten förstoras vanligen då vardera komponenternas doser ökas. I kombinerade, placebokontrollerade studier sänkte administreringen av kombinationen olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid (20 mg/12,5 mg och 20 mg/25 mg) det genomsnittliga placebokorrigerade systoliska blodtrycket maximalt med 12 mmHg och det diastoliska blodtrycket med 7 mmHg med en dos på 20 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid, och med en dos på 20 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid sjönk det systoliska blodtrycket med 16 mmHg respektive det diastoliska blodtrycket med 9 mmHg. Ålder och kön hade inte någon kliniskt signifikant effekt på behandlingssvaret på kombinationsbehandlingen med olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid.

Administreringen av hydroklortiazid (12,5 mg och 25 mg) till patienter som inte uppnått tillräcklig blodtryckskontroll med 20 mg olmesartanmedoxomil i monoterapi, sjönk det 24 timmars

ambulatoriskt mätta systoliska blodtrycket ytterligare 7 mmHg och det diastoliska blodtrycket 5 mmHg med en dos på 12,5 mg, och med en dos på 25 mg sjönk det systoliska blodtrycket 12 mmHg och det diastoliska 7 mmHg jämfört med baslinje för olmesartanmedoxomil i monoterapi. De genomsnittliga största systoliska och diastoliska blodtryckssänkningarna vid dalvärde jämfört med baslinje vid konventionell mätning var 11/10 mmHg respektive 16/11 mmHg.

Effekten av kombinationsbehandlingen med olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid kvarstod i (1 års) långtidsbehandling. Avslutning av behandling med olmesartanmedoxomil orsakade inte rebound-hypertension oberoende av om patienten fick samtidig behandling med hydroklortiazid. Effekterna av en fast läkemedelskombination av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är ännu inte kända.

Övrigt:

I två stora, randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes kombinationen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorantagonist.

ONTARGET genomfördes på patienter med anamnes på kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes mellitus samt tecken på skada på målorgan. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonist.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonist 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-receptorantagonist 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 aliskirengruppen än i placebogruppen, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. En studie omfattade en population med 71 533 fall av basaliom och 8 629 fall av skivepitelcancer, och de samställdes med referenspopulationer omfattande 1 430 833 och 172 462 patienter. Den justerade oddskvoten förknippat med användningen av stora hydroklortiaziddoser ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) var 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) i basaliom och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) i skivepitelcancer. Ett klart kumulativt dos-responssamband observerades både i basaliom och skivepitelcancer. En annan studie visade att det finns ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid. 633 fall av läppcancer samställdes med en referenspopulation omfattande 63 067 patienter med användning av riskbaserad provtagningsstrategi. Det kumulativa dos-responssambandet visades, då den justerade oddskvoten var 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), som steg till värdet 3,9 (3,0-4,9) i samband med stora doser ($\sim 25\,000$ mg) och till värdet 7,7 (5,7-10,5) med den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil är ett ”prodrug”, som ombildas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten, olmesartan, av esteraser i tarmslemhinnan och i portvenblod under absorption från magtarmkanalen. Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidokedjedel av medoxomil har påvisats i plasma eller exkret. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för olmesartan i tablettform var 25,6 %.

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

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

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

Olmesartan är i hög grad bundet till plasmaprotein (99,7 %), men potentialen för kliniskt signifikanta förskjutningsinteraktioner i proteinbindning mellan olmesartan och andra starkt bundna läkemedel som används samtidigt är låg (då någon kliniskt signifikant interaktion mellan olmesartanmedoxomil och warfarin inte har observerats). Bindningen av olmesartan till blodkroppar är försumbar. Genomsnittlig fördelningsvolym efter intravenös dosering är låg (16–29 l).

Hydroklortiazid:

Genomsnittlig maximal koncentration av hydroklortiazid efter oral administrering av kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid uppnåddes inom 1,5–2 timmar. Bindningsgraden av hydroklortiazid till plasmaproteiner är 68 % och den skenbara distributionsvolymen är 0,83–1,14 l/kg.

Metabolism och eliminering

Olmesartanmedoxomil:

Total plasma clearance av olmesartan var vanligtvis 1,3 l/timme (variationskoefficient 19 %), vilken var relativt långsam jämfört med blodgenomströmningen i levern (cirka 90 l/timme). Efter en peroral engångsdos av ^{14}C -märkt olmesartanmedoxomil utsöndrades 10–16 % av den administrerade radioaktiviteten i urin (huvuddelen inom 24 timmar efter dosadministrering) och återstående delen i avföring. Med utgångspunkt från den systemiska tillgängligheten (25,6 %) kan det beräknas att absorberat olmesartan utsöndras både via njurarna (cirka 40 %) och via levern och gallvägarna (cirka 60 %). All återvunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan betydande metabolit detekterades. Den enterohepatiska recirkulationen av olmesartan är minimal. Eftersom olmesartan i stor utsträckning utsöndras via gallvägarna, är läkemedlet kontraindicerat hos patienter med gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Den terminala elimineringshalveringstiden för olmesartan varierade mellan 10 och 15 timmar efter flera perorala doser. Steady-state uppnåddes efter några få första doser, och det var inga tecken på ytterligare ackumulering efter 14 dagar med upprepade doser. Njurclearance var cirka 0,5–0,7 l/timme oberoende av dosen.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid metaboliseras inte i människa och utsöndras som ett i det närmaste fullständigt oförändrat läkemedel i urinen. Cirka 60 % av oral dos elimineras som oförändrat läkemedel inom 48 timmar. Njurclearance är cirka 250–300 ml/min. Den terminala elimineringshalveringstiden för hydroklortiazid är 10–15 timmar.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord

Hydroklortiazids systemiska biotillgänglighet minskar med cirka 20 % då det ges tillsammans med olmesartanmedoxomil, men denna ringa minskning har ingen signifikant betydelse. Samtidig administrering med hydroklortiazid har ingen effekt på olmesartans kinetik.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Äldre personer (65 år eller äldre):

AUC-värdena för Olmesartan vid steady-state ökade hos äldre hypertoni-patienter (65–75 år) med cirka 35 % och med 44 % hos mycket äldre personer (≥ 75 år) jämfört med de yngre åldersgrupperna (se avsnitt 4.2). Begränsade tillgängliga data tyder på att hydroklortiazids systemiska clearance är mindre både hos friska och hypertona äldre patienter jämfört med unga friska frivilliga.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade AUC-värdena för olmesartan vid steady-state med 62 % hos patienter med mild nedsatt njurfunktion, 82 % hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och 179 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner (se avsnitt 4.2, 4.4).

Halveringstiden för hydroklortiazid är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Efter en peroral administrering var AUC-värdena för olmesartan 6 % högre hos patienter med mild nedsatt leverfunktion och 65 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion än hos motsvarande friska kontrollpersoner. Två timmar efter administrering av olmesartan var den obundna fraktionen 0,26 % hos friska frivilliga, 0,34 % hos patienter med mild nedsatt leverfunktion och 0,41 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Efter upprepade doser till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var AUC-medelvärdet för olmesartan åter ungefär 65 % högre än hos motsvarande friska försökspersoner. De genomsnittliga C_{\max} -värdena för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4).

Nedsatt leverfunktion har inte någon signifikant effekt på hydroklortiazids farmakokinetik.

Läkemedelsinteraktioner

Gallsyrabindande medlet kolesevelam:

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3 750 mg kolesevelamhydroklorid till friska försökspersoner resulterade i 28 % minskning av C_{\max} och 39 % minskning i AUC för olmesartan. Lägre effekt (C_{\max} minskade med 4 % och AUC med 15 %) 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

Toxiciteten av kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid undersöktes hos råttor och hundar i högst 6 månader långa studier av oral långtidstoxicitet. Njurarna var det huvudsakliga målet för de toxiska effekterna av kombinationen, och detta gäller även för vardera av dessa läkemedel samt andra läkemedel i denna grupp. Kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid orsakade förändringar i njurfunktionen (ökning av ureakväve i serum och förhöjd serumkreatininnivå). Höga doser orsakade tubulär degenerering och regenerering av njurarna hos råttor och hund, sannolikt via hemodynamiska förändringar i njurarna (minskad perfusion i njurarna på grund av hypotoni, tubulushypoxi och degeneration av tubulusceller). Dessutom minskade kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin och hematokrit) och minskade hjärtvikten hos råttor.

Dessa effekter har även observerats hos andra AT1-receptorantagonister och ACE-hämmare, och de förefaller vara associerade med farmakologiska effekter av höga olmesartanmedoxomildoser, och verkar inte vara relevanta för människa vid rekommenderade terapeutiska doser.

I genotoxitsstudier som utförts på kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid samt vardera läkemedlet skilt har det inte framkommit tecken på kliniskt signifikanta genotoxiska effekter.

De karcinogena effekterna av kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid har inte studerats, eftersom ingendera av dessa komponenter förefaller ha signifikanta karcinogena effekter i klinisk användning.

Det har inte konstaterats teratogena effekter hos möss eller råttor i studier som utförts på kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid. Som förväntat av denna klass av läkemedel observerades fostertoxicitet hos råttor, vilket framgick av signifikant minskad kroppsvikt hos fostret, då kombinationen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid gavs under dräktigheten (se avsnitt 4.3 och 4.6).

6. FARMASEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Hydroxipropylcellulosa
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 3000
Talk
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg och 20 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är förpackade i aluminium/aluminiumblister med 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 eller 300 tabletter, eller i perforerade endosblister av aluminium/aluminium, med 10, 28, 50 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg/12,5 mg: 34158
20 mg/25 mg: 34159

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.9.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 04.05.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.09.2022