

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävä kalvopäällysteinen tabletti sisältää 234 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia sisältävä kalvopäällysteinen tabletti sisältää 221 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

40 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti: punertavankeltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa yhdellä puolella merkintä "OH2" ja toisella puolella ei merkintää.

Koko suunnilleen: pituus 15,3 mm, leveys 7,1 mm.

40 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleanpunertava, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa yhdellä puolella merkintä "OH3" ja toisella puolella ei merkintää.

Koko suunnilleen: pituus 15,3 mm, leveys 7,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg tai 40 mg/25 mg -tablettien suositusannos on 1 tabletti päivässä.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg -tabletteja voidaan käyttää niiden potilaiden hoitoon, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 40 mg:n

olmesartaanimedoksomiilihoidolla yksinään käytettynä.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg -tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan kiinteällä annosyhdistelmällä Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg.

Jos potilas käyttää olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia erillisinä tabletteina, hoidoksi voidaan vaihtaa Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg, jotka sisältävät yhtä suuret annokset samoja vaikuttavia aineita.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoitoon suositellaan samaa yhdistelmävalmisteannosta kuin muillekin aikuisille. Verenpainetta on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -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).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Refraktaarinen hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja oireinen hyperurikemia.

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

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

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteiden 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

Intravas kulaarisen volyymin vaje:

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

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

Potilailla, joilla verisuonitonisuus 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 molempinpuolinen 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 $< 30 \text{ ml/min}$). Enimmäisannostus lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $30\text{--}60 \text{ ml/min}$) sairastaville potilaille on 20 mg olmesartaanimedoksoomia kerran päivässä. Tällaisille potilaille Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ ja $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ -valmistetta on kuitenkin käytettävä varoen ja säännöllistä seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden seurainta suositellaan. Tiatsididiureetteihin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos todetaan etenevä munuaisten vajaatoiminta, hoito on arvioitava huolellisesti uudelleen ja diureettihoidon keskeyttäminen on syytä harkita.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ ja $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ -tabletit ovat siksi vasta-aiheisia munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sen vaikeusasteesta riippumatta (ks. kohta 4.3).

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisiirto, 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 kaksoisesta 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. Enimmäisannos keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia.

Lisäksi neste- ja elektrolyyttitasapainon vähäiset muutokset tiatsidihoidon aikana voivat aiheuttaa maksakooman potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tablettien määrääminen keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa, kolestaasia ja sappitietukosta sairastaville on siksi vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on oltava varovainen (ks. kohta 4.2).

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia:

Kuten muidenkin vasodilataattorien 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 kolesterolin 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 hypokloreemista 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 -valmisteeseen 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 -valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

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

Diluutiohyponatremiaa voi esiintyä edemapotilailla kuumalla säällä.

Litium:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin, Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteiden ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Keliakiatyypinen suolisairaus:

Olmესartaania 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 laihtumista. 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 salpaajia sisältävien lääkevalmisteiden tavoin Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien verenpainetta alentava vaikutus on hieman heikompi mustaihosisilla kuin valkoihosisilla. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniiniipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihosisilla verenpainepotilailla.

Raskaus:

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

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:

Kuten aina verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä iskeemistä sydänsairautta tai iskeemistä aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden verenpaineen liiallinen aleneminen 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 (systeeminen lupus erythematosus) pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -yhdistelmävalmisteeseen:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium:

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja lisääntyneitä 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.

Tulehduskipulääkkeet:

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

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

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

Amifostiini:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet:

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

Alkoholi, barbituraatit, narkootiset aineet tai masennuslääkkeet:

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Olmesartaanime doksomiiliin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

Muiden reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten mukaan kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti lisäävien lääkkeiden (esim. hepariinin 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 -valmisteen kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuraamista suositellaan.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin

systemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$). Olmesartaanimedoksoomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksoomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Muuta

Antasidihoidon jälkeen (alumiinimagnesiumhydroksidi) havaittiin olmesartaanimedoksoomiilin hyötyosuuden vähäistä pienenemistä.

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

Olmestasartaanimedoksoomiilin ja pravastatiinin samanaikaisella käytöllä ei ollut terveillä vapaaehtoisilla kliinisesti merkittävää vaikutusta kummarkaan farmakokinetiikkaan.

Olmestasartaanilla 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 liittävät 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, bentsyylipenisilliinatrium (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 kalsiumlisan käyttäminen on tarpeen, seerumin kalsiumpitoisuutta on syytä seurata ja tarvittaessa muuttaa kalsiumannosta.

Kolestyramiini ja kolestipoli:

Anioninvaihtajahartsit häiritsevät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Digitalisglykosidit:

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

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöillä on vaikutusta:

Seerumin kaliumtason ja EKG:n säännöllistä 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. tiordatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, i.v. vinkamiini).

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini):

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni):

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

Diabeteslääkkeet (oraaliset ja insuliini):

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

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

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

Amantadiini:

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin haittavaikutusriskiä.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):

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

Salisyylaattit:

Suuria salisyylaattiannoksia käytettäessä hydroklooritiatsidi voi lisätä salisyylaattien keskushermostoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia.

Metyyliidopa:

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

Siklosporiini:

Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

Tetrasykliinit:

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

4.6 Hede lmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus:

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 aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen 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 fetoplastaalista 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.

Imety:

Olmesartaanimedoksomiili:

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 -valmistetta käytetään imetyksen aikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -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

Olmesartaanimedoksomiili/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).

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tablettien turvallisuutta selvitettiin kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa 3709 potilasta sai olmesartaanimedoksomiilin/hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa.

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin kiinteän annosyhdistelmän pienempien annosten, Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg -tablettien, käytön yhteydessä lisäksi raportoituja haittavaikutuksia voi esiintyä myös Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg -tablettien käytön yhteydessä.

Olmesartaanimedoksomiili/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, olmesartaanimedoksomiilin 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		
		Olmesartaanimedoksomiili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmiste	Olmesartani	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
	Luuydinloma			Harvainen
	Hemolyyttinen anemia			Harvainen
	Leukopenia			Harvainen
	Neutropenia/ agranulosytoosi			Harvainen
	Trombosytopenia		Melko harvainen	Harvainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset reaktiot		Melko harvainen	Melko harvainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia			Melko harvainen
	Glukosuria			Yleinen
	Hyperkalsemia			Yleinen
	Hyperkolesterolemia	Melko harvainen		Hyvin yleinen
	Hyperglykemia			Yleinen
	Hyperkalemia		Harvainen	
	Hypertriglyseridemia	Melko harvainen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Hyperurikemia	Melko harvainen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Hypokloremia			Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi			Hyvin harvainen
	Hypokalemia			Yleinen
	Hypomagnesemia			Yleinen
	Hyponatremia			Yleinen
	Hyperamylasemia			Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Apatia			Harvainen
	Masennus			Harvainen
	Levottomuus			Harvainen
	Unihäiriöt			Harvainen
Hermosto	Sekavuustila			Yleinen
	Kouristukset			Harvainen
	Tajunnan häiriöt (kuten tajunnanmenetys)	Harvainen		
	Heitehuimaus/outo, epätodellinen olo	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Harvainen

				nen
	Ruokahaluttomuus			Melko harvinainen
	Parestesiat			Harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Uneliaisuus	Melko harvinainen		
	Synkopee	Melko harvinainen		
Silmät	Vähentynyt kyynelnesteen erityys			Harvinainen
	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	

	Keuhkoeedeema			Harvinainen
	Hengitysvaikeus			Melko harvinainen
	Nuha		Yleinen	
	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)			Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimestö	Vatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus			Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	
	Mahan ärsytys			Yleinen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ilmavaivat			Yleinen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Harvinainen
	Paralyyttinen ileus			Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
Maksa ja sappi	Akuutti kolekystiitti			Harvinainen
	Keltaisuus (intrahepaattinen kolestaattinen ikterus)			Harvinainen
	Autoimmuunihepatiitti*		Esiintyvyys tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudokset	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Anafylaktiset ihoreaktiot			Harvinainen
	Angioneuroottinen edeema	Harvinainen	Harvinainen	
	Ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot			Harvinainen
	Ekseema	Melko harvinainen		
	Eryteema			Melko harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	

			en	
	Valoyliherkkyyssreaktiot			Melko harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Purppura			Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen			Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Harvinainen
	Urtikaria	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen		
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	
	Lihaskouristus	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Lihashaikkous			Harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Pareesit			Harvinainen
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	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	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	

haitat	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 kreatinifosfokinaasi-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 ureatyypipitoisuus		Harvinainen		
Suurentunut veren virtsahappopitoisuus		Harvinainen		
Suurentunut gamma-glutamyltransfer		Melko harvinainen		

	aasi-arvo			
	Suurentunut maksa-entsyymipitoisuus		Yleinen	

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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. Terveystieteiden 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.

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

Olmesartaanin tai hydroklooritiatsidin poistamisesta dialyysin avulla ei ole tietoa.

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 olmesartaanimedoksoomiin 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.

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

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

Olmesartaanimedoksoomiilin vaikutuksia kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

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

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkittävästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienenemä 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 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli selvä nefropatia. Seuranta-aika oli 3,1 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä muita verenpainelääkkeitä, myös ACE:n estäjiä.

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

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavan vaikutuksen mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat suoraan elektrolyyttien takaisimeytymiseen 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.

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 olmesartaanimedoksomiilimonoterapiaan. Keskimääräinen systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku enimmillään verrattuna lähtötasoon oli tavanomaisesti mitattuna vastaavasti 1/10 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.

Kiinteäannoksista olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia sisältävää yhdistelmävalmistetta (40 mg/12,5 mg ja 40 mg/25 mg) tutkittiin kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa 1482 verenpainepotilaalla.

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg -yhdistelmähoidon tehoa 40 mg:n olmesartaanimedoksomiilimonoterapiaan (olmesartaanimedoksomiili) verrattuna essentiaalisen hypertension hoidossa, kun ensisijainen tehon muuttuja oli istuen mitatun diastolisen verenpaineen keskimääräinen aleneminen. Yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä systolinen/diastolinen verenpaine aleni 8 viikon hoidon jälkeen 31,9/18,9 mmHg ja 26,5/15,8 mmHg monoterapian yhteydessä ($p < 0,0001$).

Tämän tutkimuksen kaksoissokkoutetussa, mutta kontrolloimattomassa, toisessa vaiheessa hoitoon riittämättömästi vastanneiden potilaiden annoksen suurentaminen 40 mg:n olmesartaanimedoksomiilimonoterapiasta (olmesartaanimedoksomiili) Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg -hoitoon sekä Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg -hoidosta Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg -hoitoon sai aikaan systolisen/diastolisen verenpaineen merkittävän alenemisen edelleen, mikä siis vahvisti sen, että annoksen suurentaminen on kliinisesti mielekäs tapa parantaa verenpainekontrollia.

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

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

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

Toisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin yhdistelmähoitojen Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg ja Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg tehoa potilailla, joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 8 viikon olmesartaanimedoksomiili 40 mg -hoidon jälkeen.

8 viikon yhdistelmähoidon jälkeen systolinen/diastolinen verenpaine oli alentunut merkittävästi lähtötilanteeseen verrattuna, kun Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg -hoitoa saaneen ryhmän verenpaine oli alentunut -17,1/-10,5 mmHg ja Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg -hoitoa saaneilla -17,4/-11,2 mmHg.

Ero hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä tavanomaisen verenpainemittauksen avulla, mikä saattaa selittyä angiotensiini II -reseptorin salpaajien, kuten olmesartaanimedoksomiilin, tasaisella annosvastevaikutuksella.

24 tunnin verenpaineen pitkäaikaisrekisteröinnissä havaittiin kuitenkin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä ero keskimääräisessä koko vuorokauden sekä päivän- että yöaikaisessa verenpaineessa Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg -hoidon hyväksi verrattuna

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg -hoitoon.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -hoidon verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä, sukupuolesta tai potilaan diabetesstatuksesta riippumatta.

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 tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen 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 olmesartaanimedoksoomiilia tai muuttumattomia medoksoomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

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

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

Olmestaaranin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja.

Olmestaaraani 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 olmesartaanimedoksoomiilin 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:

Olmestaaranimedoksoomiilin 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

Olmestaaranimedoksoomiili:

Olmestaaranin kokonaispuhdistuma plasmasta oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ^{14}C -merkityn olmesartaanimedoksoomiilin 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 munuais erityksen kautta (noin 40 %) että erittymällä maksan/sapen kautta (noin 60 %). Kaikki jäljelle jäänyt radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei löytynyt. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuriosa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on sappiteiden tukos (katso kohta 4.3).

Olmestaaranin 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.

Olmestaaran medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

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

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, 4.3 ja 4.4). Enimmäisannos olmesartaanimedoksomiilia lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaville on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran päivässä. Olmesartaanimedoksomiilin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville ei suositella. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 6 % suuremmat ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 65 % suuremmat verrattuna vastaavien terveiden kontrollihenkilöiden arvoihin. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli 0,26 % terveillä vapaaehtoisilla, 0,34 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 0,41 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettujen toistuvien annosten jälkeen olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo oli jälleen noin 65 % suurempi kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla. Olmesartaanin keskimääräinen C_{\max} -arvo oli samankaltainen maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä tutkimushenkilöillä.

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

Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta tutkittiin rotilla ja koirilla oraalista pitkäaikaistoksisuutta koskevista, enintään 6 kuukautta kestäneistä tutkimuksista. Kuten kummallakin näillä lääkeaineilla sekä muilla tämän luokan lääkevalmisteilla, myös yhdistelmän toksisten vaikutusten pääasiallinen kohde-elin oli munuaisten. Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä aiheutti muutoksia 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 laskee 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.

Olmესartaanimedoksomiilin 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 merkitseväenä laskuna, kun olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää annettiin tiineyden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksiipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksiipropyyliselluloosa
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 pakkaus koko (pakkauskootti)

Olmесartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg ja 40 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)

40 mg/12,5 mg : 34160
40 mg/25 mg : 34161

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid.
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett som innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 12,5 mg hydroklortiazid innehåller 234 mg laktosmonohydrat.

En filmdragerad tablett som innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 25 mg hydroklortiazid innehåller 221 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

40 mg/12,5 mg filmdragerad tablett: rödgulskiftande, oval, filmdragerad tablett, märkt med "OH2" på den ena sidan och omärkt på den andra sidan.
Storlek cirka: längd 15,3 mm, bredd 7,1 mm.

40 mg/25 mg filmdragerad tablett: rosafärgad, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "OH3" på den ena sidan och omärkt på den andra sidan.
Storlek cirka: längd 15,3 mm, bredd 7,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg kombinationspreparat är avsedda för vuxna patienter som inte uppnått tillräcklig blodtrycks kontroll med enbart doser av 40 mg olmesartanmedoxomil.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg eller 40 mg/25 mg är 1 tablett dagligen.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg kan användas för behandling av de patienter som inte uppnått tillräcklig blodtrycks kontroll med enbart 40 mg olmesartanmedoxomil-

behandling.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg kan ges till sådana patienter som inte uppnått tillräcklig blodtrycks kontroll med en fast doskombination av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg.

Om patienten använder olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid som separata tabletter, kan behandlingen bytas till Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg, som innehåller lika stora doser av samma aktiva substanser.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg kan intas i samband med måltid eller på tom mage.

Äldre (≥ 65 år)

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

Blodtrycket ska övervakas noggrant.

Nedsatt njurfunktion

Användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Den maximala dosen av olmesartanmedoxomil till patienter med mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen på grund av begränsad erfarenhet av högre doser i denna patientpopulation. Det rekommenderas att patientens tillstånd övervakas regelbundet.

Därför är behandling med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion oavsett svårighetsgrad (se avsnitt 4.3, 4.4, 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg ska användas med försiktighet till patienter med mildt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 5.2). Blodtrycket och njurfunktionen ska övervakas noggrant hos patienter som använder diuretika och/eller andra blodtrycksmediciner, om de även har nedsatt leverfunktion. 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. Det finns ingen erfarenhet av användningen av olmesartanmedoxomil hos patienter som behandlas för svårt nedsatt leverfunktion. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 m får inte användas hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 5.2), eller i behandlingen av patienter med kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg 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 (till exempel 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 sulfonamidderivat (eftersom hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi, hyponatremi och symtomatisk hyperurikemi.

Måttligt och svårt nedsatt leverfunktion, kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).

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 diet, diarré eller kräkningar. Dessa tillstånd ska behandlas innan Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord administreras.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet:

Hos patienter, vars kärllonus 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 $< 30 \text{ ml/min}$). Den maximala dosen för olmesartanmedoxomil till patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $30\text{--}60 \text{ ml/min}$) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ och $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ ska dock användas med försiktighet, 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.

Därför är behandling med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord $40 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ och $40 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion oavsett svårighetsgrad (se avsnitt 4.3).

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. Den maximala dosen till patienten med måttligt nedsatt leverfunktion är 20 mg olmesartanmedoxomil.

Dessutom kan mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen under tiazidbehandlingen orsaka leverkoma hos patienter som har nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom.

Användning av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg är därför kontraindicerat hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion, kolestas och gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3 och 5.2). Vid behandlingen av patienter med mildt nedsatt leverfunktion ska försiktighet iaktas (se avsnitt 4.2).

Aorta- och mitralklaffste nos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

Liksom i samband med användningen av andra vasodilatatorer bör försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos 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 tiaziddiuretikabehandling.

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

Elektrolytobalans:

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 vid 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 kombination med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord (se avsnitt 4.5).

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

Tiazider kan minska urinutsöndring 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.

Utspädningshyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i varmt väder.

Litium:

Som för andra angiotensin II-receptorantagonister 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 viktminskning 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 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. Penicillin- eller sulfonamidallergi kan vara riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom.

Etniska skillnader:

I likhet med andra läkemedel som innehåller angiotensin II-receptorantagonister är den blodtryckssänkande effekten av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 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).

Ikke-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:

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

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 kombinationspreparatet Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord:

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 serumkaliumhalterna (t.ex. heparin, ACE-hämmare) kan leda till öknings i serumkalium (se avsnitt 4.4). Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna förskrivs i kombination med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide 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 anjonbytar-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/Hydrochlorothiazid 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, sulfinpyrazon och allopurinol):

Dosjustering av urikosuriska läkemedel kan vara nödvändig, eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Dosökning för probenecid eller sulfinpyrazon 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. cyklofosfamid, metotrexat):

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

Salicylater:

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

Metyldopa:

Enskilda fall av hemolytisk anemi har 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

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). Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Olmесartanmedoxomil:

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 störa fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala biverkningar, såsom gulsot, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid behandling 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 premature 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 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg 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).

Säkerheten hos Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg utvärderades i kliniska prövningar med 3 709 patienter som fick som behandling med kombinationen olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid.

Förutom i samband med användningen av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid i den lägre fasta doskombinationen, Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/12,5 mg och 20 mg/25 mg, kan rapporterade biverkningar även förekomma i samband med användningen av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg.

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	Olmesartan	Hydroklortiazid
		Kombination av olmesartanmedoxomil/hydroklortiazid		
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

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens	Olmesartan	Hydroklor- tiazid
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklor-tiazid		
				vanliga
	Hypokloremi			Vanliga
	Hypokloremisk alkalos			Mycket sällsynta
	Hypokalemi			Vanliga
	Hypomagnesemi			Vanliga
	Hyponatremi			Vanliga
	Hyperamylasemi			Vanliga
Psykiska störningar	Apati			Sällsynta
	Depression			Sällsynta
	Rastlöshet			Sällsynta
	Sömnstörningar			Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Förvirrings- tillstånd			Vanliga
	Kramper			Sällsynta
	Medvetande- störningar (såsom medvetlöshet)	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 dömsyn			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,			Sällsynta

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens	Olmesartan	Hydroklor- tiazid
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklor-tiazid		
	kutan vaskulit)			
	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 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

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklortiazid	Olmeseartan	Hydroklor- tiazid
	Eksem	Mindre vanliga		
	Erytem			Mindre vanliga
	Exantem		Mindre vanliga	
	Fotosensitivitets- reaktioner			Mindre vanliga
	Klåda		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura			Mindre vanliga
	Hudutslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Reaktivering av kutan lupus erythematosus			Sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			Sällsynta
	Urtikaria	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga		
	Artrit		Vanliga	
	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	

MedDRA- organsystemklass	Biverkningar	Frekvens		
		Kombination av olmesartanme doxomil/ hydroklortiazid	Olmeseartan	Hydroklor- tiazid
	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	
	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 understödande. Behandlingen beror på tid från intag och symtomens svårighetsgrad. Rekommenderade åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller ventrikelskölning. 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 muskelspasmer och/eller förstärka hjärtarytmier kopplat till samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmiska läkemedel.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism/farmakodynamiska effekter

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

Vid hypertoni orsakar olmesartanmedoxomil en dosberoende, långvarig sänkning av arteriellt blodtryck. Det har inte setts tecken på förstados-hypotoni, på takyfylaxi vid långvarig behandling eller på återkommande 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 minskade signifikant 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 placebogrupper 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 placebogrupper (15 patienter [0,7 %] mot 3 patienter [0,1 %]), trots samma frekvenser av icke-fatal stroke (14 patienter [0,6 %] mot 8 patienter [0,4 %]), 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 placebogrupper (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 placebogrupper (18,7 %). Det sammansatta kardiovaskulära effektmåttet inkluderade kardiovaskulära dödsfall (hos 10 patienter [3,5 %] i olmesartangruppen mot 3 patienter [1,1 %] i placebogrupper), 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.

Administreringen av hydroklortiazid (12,5 mg och 25 mg) till patienter som inte uppnått tillräcklig blodtrycks kontroll 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 olmesartanmedoxomil i monoterapi. De genomsnittliga största systoliska och diastoliska blodtryckssänkningarna 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.

Kombinationen av fast dos av olmesartanmedoxomil och hydroklortiazid (40 mg/12,5 mg och 40 mg/25 mg) undersöktes i tre kliniska läkemedelsstudier på 1 482 hypertoni-patienter.

Effekten av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg kombinationsterapi utvärderades i en dubbelblind studie, som jämförde olmesartanmedoxomil 40 mg monoterapi (olmesartanmedoxomil) vid behandling av essentiell hypertoni, där det primära effektmåttet var den genomsnittliga minskningen av det diastoliska blodtrycket i sittande ställning. Efter en behandling på 8 veckor med kombinationspreparatet sjönk det systoliska/diastoliska blodtrycket 31,9/18,9 mmHg och 26,5/15,8 mmHg i samband med monoterapi ($p < 0,0001$).

Ökningen av dosen till patienter med otillräckligt svar på behandlingen i studiens dubbelblinda men icke-kontrollerade andra fas, från en 40 mg olmesartanmedoxomil-monoterapi (olmesartanmedoxomil) till behandling med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg, samt från Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg till Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg, åstadkom en signifikant ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket, vilket alltså bekräftade att ökning av dosen är ett kliniskt meningsfullt sätt att förbättra blodtryckskontrollen.

I en annan dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad studie utvärderades behandlingens effekt då hydroklortiazid lades till patientens behandling, då blodtrycket inte kontrollerades tillräckligt efter en 8 veckors behandling med olmesartanmedoxomil 40 mg. Patienterna fortsatte antingen med olmesartanmedoxomil 40 mg eller fick utöver den 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid under de följande 8 veckorna. Den fjärde gruppen randomiserades att få en behandling med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/12,5mg.

Tillägget av hydroklortiaziddosen på 12,5 mg åstadkom en sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket med -5,2/-3,4 mmHg ($p < 0,0001$) och tillägget av dosen 25 mg åstadkom en sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket med -7,4/-5,3 mmHg jämfört med behandlingen med olmesartanmedoxomil 40 mg ensamt ($p < 0,0001$).

En jämförelse mellan de som fick Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/12,5 mg och de som fick Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/12,5 mg visade att sänkningen av det systoliska blodtrycket var statistiskt signifikant med en skillnad på -2,6 mmHg till fördel för den större doskombinationen ($p = 0,0255$), medan en skillnad på -0,9 mmHg

observerades i sänkningen av det diastoliska blodtrycket. Långtidsregistreringen av blodtrycket på dagen och på natten, som baserades på 24 timmars medianförändring av det systoliska och diastoliska blodtrycket, bekräftade resultaten från konventionell blodtrycksmätning.

I en annan dubbelblind, randomiserad studie jämfördes effekten av kombinationsterapierna Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg och Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg på patienter som inte uppnått tillräcklig blodtryckskontroll efter en 8 veckors behandling med olmesartanmedoxomil 40 mg.

Efter 8 veckors kombinationsterapi hade det systoliska och diastoliska blodtrycket sjunkit signifikant jämfört med baslinje, då Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg-behandlingsgruppens blodtryck hade sjunkit med -17,1/-10,5 mmHg och Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg-behandlingsgruppens med -17,4/-11,2 mmHg.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var inte statistiskt signifikant, då blodtrycket mättes konventionellt, vilket kan förklaras med den jämna dosreponseffekten av angiotensin II-receptorantagonister, såsom olmesartanmedoxomil.

I 24 timmars långtidsregistreringen av blodtrycket observerades dock en kliniskt och statistiskt signifikant skillnad i det genomsnittliga hela dygnets blodtryck både på dagen och på natten, till fördel för Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 40 mg/25 mg jämfört med Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord 20 mg/25 mg.

Den blodtryckssänkande effekten av Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord-behandling var likadan oberoende av ålder, kön eller patientens diabetesstatus.

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-receptorantagonister.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister 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 aliskiren-gruppen 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 med 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: 1,2-31,35) i basaliom och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) i skivepitelcancer. Ett klart kumulativt dos-respons samband 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-respons sambandet 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 (~25 000 mg) och till värdet 7,7 (5,7-10,5) med den högsta kumulativa dosen (~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 proteindning 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 (variationskoefficienten, 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 hypertonipatienter (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, 4.3 och 4.4). Den maximala dosen för olmesartanmedoxomil till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen. Användning av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) rekommenderas inte. 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.

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. Olmesartanmedoxomil har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3, 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 genotoxicitetsstudier 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

Tablettkärna:

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 40 mg/25 mg och 40 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 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

40 mg/12,5 mg: 34160

40 mg/25 mg: 34161

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