

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

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

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

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

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

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoitoon suositellaan samaa yhdistelmävalmisteannosta kuin muillekin aikuisille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Olmetec Plus -tabletteja ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2), kolestaasia ja sappitietukosta sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Refraktaarinen hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja oireinen hyperurikemia.

Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteiden tukokset.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje:

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

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

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

Renovaskulaarinen hypertensio:

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

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirrot:

Olmetec Plus -tabletteja ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (katso kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

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

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta:

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

Aortta- ja mitraaliläppäahtauma; hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia:

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

Primaarinen aldosteronismi:

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

Aineenvaihdunta ja umpieritys:

Tiatsidihoito voi heikentää glukoositoleranssia. Diabeetikoiden insuliinilääkityksen tai oraalisien 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 hypokloremista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia merkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikotus, letargia, väsymys, rauhattomuus, lihaskivut tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

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

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

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

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

Diluutiohyponatremiaa voi esiintyä edemapotilailla kuumalla säällä.

Litium:

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

Keliakiatyyppinen suolisairaus:

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

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

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

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä:

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille 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-melanoomatyyppinen 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, Olmetec Plus:n käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Etniset erot:

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

Doping-testaus:

Tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen doping-testissä.

Raskaus:

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

Muuta:

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät sekä olmesartaanimedoksomiiliin että hydroklooritiatsidiin:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium:

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

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Baklofeeni:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Tulehduskipulääkkeet:

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

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

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

Amifostiini:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet:

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

Alkoholi, barbituraatit, narkoottiset aineet tai masennuslääkkeet:

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Olmesartaanimedoksomiiliin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Muuta

Antasidihoidon jälkeen (alumiinimagnesiumhydroksidi) havaittiin olmesartaanimedoksomiilin hyötyosuuden vähäistä pienenemistä.

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

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

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

Hydroklooritiatsidiin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat:

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

Kolestyramiini ja kolestipoli:

Anioninvaihtohartsit häiritsevät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Digitalisglykosidit:

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

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöillä on vaikutusta:

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

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

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini):

Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni):

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

Diabeteslääkkeet (oraaliset ja insuliini):

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

Metformiini:

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

Beetasalpaajat ja diatsoksidi:

Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini):
Pressoriamiinien vaikutus voi heikentyä.

Kihti-lääkkeet (esim. probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli):
Urikosuuristen lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta voi olla tarpeen suurentaa. Samanaikainen tiatsidien käyttö voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden määrää.

Amantadiini:
Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin haittavaikutusriskiä.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):
Tiatsidit voivat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden erittymistä munuaisten kautta ja voimistaa niiden myelosuppressiivisiä vaikutuksia.

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

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

Siklosporiini:
Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus (ks. kohta 4.3)

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

Olmesartaanimedoksomiili:

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen 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. myös kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

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

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

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

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

Imetys

Olmesartaanimedoksomiili:

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

Hydroklooritiatsidi:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa 1155 potilasta sai olmesartaanimedoksomiilin/hydroklooritiatsidin

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

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

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

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

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

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
	Hypokloremia			Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi			Hyvin harvinainen
	Hypokalemia			Yleinen
	Hypomagnesemia			Yleinen
	Hyponatremia			Yleinen
	Hyperamylasemia			Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Apatia			Harvinainen
	Masennus			Harvinainen
	Levottomuus			Harvinainen
	Unihäiriöt			Harvinainen
Hermosto	Sekavuustila			Yleinen
	Kouristukset			Harvinainen
	Tajunnantason häiriöt (kuten tajunnanmenetyks)	Harvinainen		
	Heitehuimaus/ouo epätodellinen olo	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Harvinainen
	Ruokahaluttomuus			Melko harvinainen
	Parestesiat			Harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Uneliaisuus	Melko harvinainen		
	Synkopee	Melko harvinainen		
Silmät	Vähentynyt kyynelneesten erityys			Harvinainen
	Ohimenevä näön sumeneminen			Harvinainen
	Aiemman likinäköisyyden paheneminen			Melko harvinainen
	Akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma,			Tuntematon
	Suonikalvon effuusio			Tuntematon
	Ksantopsia			Harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus (vertigo)	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Sydän	Angina pectoris		Melko harvinainen	
	Sydämen rytmihäiriöt			Harvinainen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen		
Verisuonisto	Embolia			Harvinainen
	Hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)			Harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Tromboosi			Harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmestaani	Hydroklooritiatsidi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoputkitulehdus		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	
	Hengenahdistus			Harvinainen
	Interstitiaalinen keuhkokuume			Harvinainen
	Nielutulehdus		Yleinen	
	Keuhkoedeema			Harvinainen
	Hengitysvaikeus			Melko harvinainen
	Nuha		Yleinen	
	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)			Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus			Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	
	Mahan ärsytys			Yleinen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ilmavaivat			Yleinen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Harvinainen
	Paralyyttinen ileus			Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)			Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Akuutti kolekystiitti			Harvinainen
	Ikterus (intrahepaattinen kolestaattinen keltaisuus)			Harvinainen
	Autoimmuunihepatiitti*		Esiintyvyys tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudus	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	
	Valoyliherkkyysoireyhtymä			Melko harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmotec Plus	Olmestaani	Hydroklooritiatsidi
	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	
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Lihashyökkös			Harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Pareesi			Harvinainen
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja virtsatie	Akuutti munuaisten toimintahäiriö	Harvinainen	Harvinainen	
	Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	
	Interstitiaalinen nefriitti			Harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Munuaisten toimintahäiriö			Harvinainen
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen		Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	
	Rintakipu	Yleinen	Yleinen	
	Kasvojen turvotus		Melko harvinainen	
	Väsymys	Yleinen	Yleinen	
	Kuume			Harvinainen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Letargia		Harvinainen	
	Huonovointisuus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Kipu		Yleinen	
	Raajojen turvotus	Yleinen	Yleinen	
	Heikotus	Melko harvinainen		
Tutkimukset	Suurentunut	Melko		

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Olmetec Plus	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
	alaniiniaminotransferaasipitoisuus	harvinainen		
	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kalsiumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Suurentunut veren kreatiiniinaasipitoisuus		Yleinen	
	Suurentunut veren glukoosipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt hematokriittiarvo	Harvinainen		
	Pienentynyt veren hemoglobiinipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren lipidipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren ureapitoisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut veren ureatyyppipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut gammaglutamylitransferaasi-pitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus		Yleinen	

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

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

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

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

Olmesartaanin tai hydroklooritiatsidin poistamisesta dialyysin avulla ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi / Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Yksi päiväannos olmesartaanimedoksomiilia alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisen 24 tunnin ajan. Yksi annos vuorokaudessa alensi verenpainetta yhtä paljon kuin kaksi annosta

vuorokaudessa, kun vuorokauden kokonaisannos oli yhtä suuri.

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

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 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli normoalbuminuria ja vähintään yksi muu kardiovaskulaarisairauden riskitekijä. Seuranta-aika oli 3,2 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä jotakin muuta verenpainelääkettä, pois lukien ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat.

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

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

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

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

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavan vaikutuksen mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat suoraan elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja aldosteronin eritystä, mistä seuraa lisääntynyt kaliumin ja bikarbonaatin erittyminen virtsaan sekä seerumin kaliumpitoisuuden lasku. Angiotensiini II ohjaa reniini-aldosteroni-

yhteyttä ja tämän takia angiotensiini II:n reseptoriantagonistien samanaikainen käyttö pyrkii kumoamaan tiatsididiureettien käyttöön liittyvää kaliumin vajetta. Hydroklooritiatsidia käytettäessä diureesi alkaa noin 2 tunnin kuluttua ja vaikutus on suurimmillaan noin 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vaikutus kestää kuitenkin noin 6–12 tuntia.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Muuta:

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat

lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Olmesartaanimedoksomiili:

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

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

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

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja.

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

Hydroklooritiatsidi:

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Olmesartaanimedoksomiili:

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

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

Hydroklooritiatsidi:

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

Olmetec Plus

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuus pienenee noin 20 %, kun sitä annetaan yhdessä olmesartaanimedoksomiilin kanssa, mutta tällä vähäisellä 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 vapaaehtoisiin.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

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

merkittävästi hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 3750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus (C_{\max}) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenivät 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 koskevissa, enintään 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Kuten kummallakin näillä lääkeaineilla sekä muilla tämän luokan lääkevalmisteilla, myös yhdistelmän toksisten vaikutusten pääasiallinen kohde-elin oli munuainen. Olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä aiheutti munuaisten toiminnallisia muutoksia (seerumin ureatypen ja seerumin kreatiniinitason nousu). Suuret annokset aiheuttivat rottien ja koirien munuaisissa tubulusten degeneraatiota ja regeneraatiota, luultavasti munuaisten hemodynaamisten muutosten kautta (hypotensiosta johtuva munuaisten perfuusion väheneminen, tubulushypoksia ja tubulussolujen degeneraatio). Lisäksi olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä laski punasoluarvoja (erytrosyytit, hemoglobiini ja hematokriitti) ja pienensi rottien sydämen painoa. Näitä vaikutuksia on havaittu myös muilla AT₁-reseptorin antagonisteilla ja ACE:n estäjillä ja ne näyttävät liittyvän suurten olmesartaanimedoksomiiliannosten farmakologisiin vaikutuksiin, eikä niillä näytä olevan merkitystä ihmisille suositeltuja hoitoannoksia käytettäessä.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Hyproloosi (matalasubstituutioasteinen)
Hyproloosi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Olmotec Plus 20 mg/12,5 mg: 21332

Olmotec Plus 20 mg/25 mg: 21333

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.03.2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2022