

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 -valmisteen antamista.

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

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

Renovaskulaarinen hypertensio:

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

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaissiirrot:

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tabletteja ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$). Enimmäisannostus lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $30\text{--}60 \text{ ml/min}$) sairastaville potilaille on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia 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 seuranta suositellaan. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Jos todetaan etenevä munuaisten vajaatoiminta, hoito on arvioitava huolellisesti uudelleen ja diureettihoidon keskeyttämisestä 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:

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

Tiatsididiureettihoidon liittyvänä haittavaikutuksena tiedetään esiintyvän kolesteroli- ja triglyseriditasojen nousua.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt:

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

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

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

Toisaalta Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteeseen olmesartaanimedoksoomiili-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 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 lisäkilpirauhasen 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).

Keliakiatyyppinen 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 yliherkkyysoireyden reaktio ja johon liittyy huomattavaa laihumista. 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 mustaihoisilla kuin valkoihoisilla. Tämä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisilla 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 ehkäisytöistä (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä 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 lisääntynyttä toksisuutta on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja ACE:n estäjiä ja harvinaisissa tapauksissa käytettäessä angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Lisäksi tiatsidit heikentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä vuoksi litiumin toksisuusriski voi suurentua. Tämän takia Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -tablettien ja litiumin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Baklofeeni:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

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).

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

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

Hydroklooritiatsidiin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat:

Tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erittymisen takia. Jos 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 seurantaa suositellaan, kun Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet), ja seuraavien lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa torsades de pointes -kammiotakykardiaa (kääntyvien kärkien takykardiaa) (kuten eräät rytmihäiriölääkkeet), kun hypokalemia on altistava tekijä:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- eräät psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. 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.

Kihti­lääkkeet (esim. probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli):

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

Amantadiini:

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin haittavaikutusriskiä.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):

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

Salisylaattit:

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

Metyylidopa:

Hemolyyttistä anemiamia on raportoitu yksittäisinä tapauksina hydroklooritiatsidin ja metyyli­dopan 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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

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 hyperkalemiata). (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 fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

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

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

Imetys:

Olmesartaanimedoksomili:

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

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Jos Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord -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 käyttökyykyyn. 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	Olmesartaani	Hydroklooritiatsidi
Infektiot	Sylkirauhastulehdus			Harvinaisen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)			Tuntematon
Veri ja imukudos	Aplastinen anemia			Harvinaisen
	Luuydinlama			Harvinaisen
	Hemolyyttinen anemia			Harvinaisen
	Leukopenia			Harvinaisen
	Neutropenia/agranulosytoosi			Harvinaisen

	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset reaktiot		Melko harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia			Melko harvinainen
	Glukosuria			Yleinen
	Hyperkalsemia			Yleinen
	Hyperkolesterolemia	Melko harvinainen		Hyvin yleinen
	Hyperglykemia			Yleinen
	Hyperkalemia		Harvinainen	
	Hypertriglyseridemia	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Hypokloremia			Yleinen
	Hypokloremiinan alkaloosi			Hyvin harvinainen
	Hypokalemia			Yleinen
	Hypomagneesemia			Yleinen
	Hyponatremia			Yleinen
Hyperamylasemia			Yleinen	
Psyykkiset häiriöt	Apatia			Harvinainen
	Masennus			Harvinainen
	Levottomuus			Harvinainen
	Unihäiriöt			Harvinainen
Hermosto	Sekavuustila			Yleinen
	Kouristukset			Harvinainen
	Tajunnan häiriöt (kuten tajunnanmenetys)	Harvinainen		
	Heitehuimaus/ou to, 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
	Aiemmin kehittyneen myopian paheneminen			Melko harvinainen
	Akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma			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 angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)			Harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Tromboosi			Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoputkitulehdus		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	
	Hengenahdistus			Harvinainen
	Interstitiaalinen pneumonia			Harvinainen
	Faryngiitti		Yleinen	
	Keuhkoedeema			Harvinainen
	Hengitysvaikeus			Melko harvinainen

	Nuha		Yleinen	
Ruoansulatusel imistö	Vatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus			Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	
	Mahan ärsytys			Yleinen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ilmavaivat			Yleinen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Harvinainen
	Paralyyttinen ileus			Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Keliakiatyypin suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
Maksa ja sappi	Akuutti kolekystiitti			Harvinainen
	Keltaisuus (intrahepaattinen kolestaattinen ikterus)			Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Anafylaktiset ihoreaktiot			Harvinainen
	Angioneuroottinen edeema	Harvinainen	Harvinainen	
	Ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot			Harvinainen
	Ekseema	Melko harvinainen		
	Eryteema			Melko harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	
	Valoyliherkkyysreaktiot			Melko harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Purppura			Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

			en	n
	Ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen			Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Harvinainen
	Urtikaria	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen		
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	
	Lihaskouristus	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Lihashyökkös			Harvinainen
	Lihaskipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Pareesit			Harvinainen
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja 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 haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	
	Rintakipu	Yleinen	Yleinen	
	Kasvojen turvotus		Melko harvinainen	
	Väsymys	Yleinen	Yleinen	
	Kuume			Harvinainen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Letargia		Harvinainen	
	Huonovointisuus	Harvinainen	Melko	

			harvinainen	
	Kipu		Yleinen	
	Raajojen edeema	Yleinen	Yleinen	
	Heikkous	Melko harvinainen		
Tutkimukset	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kalsiumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasi-pitoisuus		Yleinen	
	Suurentunut veren glukoosipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt veren hematokriittiarvo	Harvinainen		
	Pienentynyt veren hemoglobiinipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren lipidipitoisuus	Melko harvinainen		
	Pienentynyt veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen		
	Suurentunut veren ureapitoisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut veren ureatyypipitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	Harvinainen		
	Suurentunut gamma-	Melko harvinainen		

	glutamyyli-transfe-raasi-arvo			
	Suurentunut maksa-entsyymipitoisuus		Yleinen	

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. 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.

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

Olmesartaanin tai hydroklooritiatsidin poistamisesta dialyysin avulla ei ole 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 olmesartaanimedoksoomiilin 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 pienentäminen ei ollut enää tilastollisesti merkittävä. Mikroalbuminuria kehittyi olmesartaaniryhmässä 8,2 %:lle potilaista (178 potilasta 2 160 potilaasta) ja lumeryhmässä 9,8 %:lle potilaista (210 potilasta 2 139 potilaasta).

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

Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) -tutkimuksessa selvitettiin olmesartaanin vaikutusta munuais- ja kardiovaskulaarisairauden hoitotuloksiin. Tutkimukseen osallistui 577 satunnaistettua japanilaista ja kiinalaista 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 takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja aldosteronin eritystä, mistä seuraa lisääntynyt kaliumin ja bikarbonaatin erittyminen virtsaan sekä seerumin kaliumpitoisuuden lasku. Angiotensiini II ohjaa reniini-aldosteroni-yhteyttä ja tämän takia angiotensiini II:n reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö pyrkii kumoamaan tiatsididiureettien käyttöön liittyvää kaliumin vajetta. Hydroklooritiatsidia käytettäessä diureesi alkaa noin 2 tunnin kuluttua ja vaikutus on suurimmillaan noin 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vaikutus kestää kuitenkin noin 6–12 tuntia.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Yhdistetyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa olmesartaanimedoksomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän (20 mg/12,5 mg ja 20 mg/25 mg) anto laski keskimääräistä lumelääkekorjattua systolista verenpainetta enimmillään 12 mmHg ja diastolista verenpainetta 7 mmHg annoksella 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia ja annoksella 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia systolinen verenpaine aleni vastaavasti 16 mmHg ja diastolinen verenpaine 9 mmHg.

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 11/10 mmHg ja 16/11 mmHg.

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

Kiinteäännoista olmesartaanimedoksimiiliä 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 olmesartaanimedoksimiilimonoterapiaan (olmesartaanimedoksimiili) verrattuna essentiaalisen hypertension hoidossa, kun ensisijainen tehon muuttaja 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 olmesartaanimedoksimiilimonoterapiasta (olmesartaanimedoksimiili) 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 olmesartaanimedoksimiili 40 mg -hoidon jälkeen. Potilaat joko jatkoivat olmesartaanimedoksimiili 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 olmesartaanimedoksimiili 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 olmesartaanimedoksimiili 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 olmesartaanimedoksimiilin, tasaisella annosvastevaikutuksella.

24 tunnin verenpaineen pitkäaikaisrekisteröinnissä havaittiin kuitenkin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä ero keskimääräisessä koko vuorokauden sekä päivän- että yönaikaisessa 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 tyyppi 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppi 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 tyyppi 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 olmesartaanimedoksomiilia tai muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina nautittuna oli 25,6 %.

Olmესartaanin 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.

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

Olmесartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä sukupuolieroja.

Olmесartaani 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 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:

Olmесartaanimedoksomiilin 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

Olmесartaanimedoksomiili:

Olmесartaanin kokonaispuhdistuma plasmasta oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ^{14}C -merkityn olmesartaanimedoksomiilin 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).

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

Hydroklooritiatsidi:

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

Olmесartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joilla munuaisten toiminta oli heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurenevät terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 62 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (katso kohdat 4.2, 4.3 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

Olmestasartaanimedoksomiilin 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 olmesartaanimedoksomiliin 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 olmesartaanimedoksomiliannosten farmakologisiin vaikutuksiin, eikä niillä näytä olevan merkitystä ihmisille suositeltuja hoitoannoksia käytettäessä.

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

Olmestasartaanimedoksomiliin 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 olmesartaanimedoksomiliin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa. Kuten tämän luokan lääkevalmisteilla oli odotettavissa, rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, mikä ilmeni sikiön painon merkitsevästi laskuna, kun olmesartaanimedoksomiliin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää annettiin tiineyden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksiopropyylliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksiopropyylliselluloosa
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)

Olmestasartaanimedoksomil/Hydroklooritiatsidi 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.06.2020