

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sevikar 20 mg/5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sevikar 40 mg/5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sevikar 40 mg/10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sevikar 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi Sevikar- kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 20 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Sevikar 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi Sevikar- kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 40 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Sevikar 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi Sevikar- kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 40 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sevikar 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C73.

Sevikar 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kermanvärinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C75.

Sevikar 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Ruskehtavanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C77.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Sevikar on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan olmesartaanimedoksomiilia tai amlodipiinia yksinään käytettynä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sevikar-tablettien suositeltu annostus on yksi tabletti vuorokaudessa.

Sevikar 20 mg/5 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksoomiiliannoksella tai 5 mg:n amlodipiiniannoksella yksinään käytettynä.

Sevikar 40 mg/5 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Sevikar 20 mg/5 mg -tableteilla.

Sevikar 40 mg/10 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Sevikar 40 mg/5 mg -tableteilla.

Annostuksen titraamista valmisteiden sisältämällä aineosilla erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käyttöön. Siirtymistä monoterapiasta suoraan kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti asianmukaista.

Jos potilas käyttää olmesartaanimedoksoomiilia ja amlodipiinia erillisinä tabletteina, siirtyminen samoja aineosia sisältävien Sevikar-tablettien käyttöön voi helpottaa hoidon toteuttamista.

Sevikar-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Suositusannostusta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäiden potilaiden hoidossa, mutta varovaisuutta on noudatettava annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos vuorokausiannos on titrattava enimmäisannokseen 40 mg olmesartaanimedoksoomiilia, potilaan verenpainetta on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 20–60 ml/min) olmesartaanimedoksoomiilin enimmäisannos on 20 mg olmesartaanimedoksoomiilia kerran vuorokaudessa, koska suurempien annosten käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon on vähän kokemusta. Sevikar-tablettien käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kalium- ja kreatiniiniarvojen seuranta suositellaan.

Maksan vajaatoiminta

Sevikar-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olmesartaanimedoksoomiilia kerran vuorokaudessa eikä enimmäisannos saa ylittää annosta 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos maksan vajaatoimintaa sairastava potilas saa jo ennestään hoitoa diureeteilla ja/tai muilla verenvaineläkkeillä, hänen verenpainettaan ja munuaistensa toimintaa suositellaan seuraamaan tarkoin. Olmesartaanimedoksoomiilin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole kokemusta.

Muiden kalsiumantagonistien tavoin amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla eikä annossuosituksia ole määritelty. Sevikar-tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Amlodipiinihoito on aloitettava maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pienimmällä annoksella, jota suurennetaan hitaasti. Sevikar-tablettien käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### Pediatriset potilaat

Sevikar-tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa:

Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kanssa. Tabletteja ei saa pureskella ja ne on otettava joka päivä samaan aikaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea maksan vajaatoiminta ja sappitietukos (ks. kohta 5.2).

Sevikar-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä 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).

Amlodipiinin vuoksi Sevikar-tabletteja ei saa käyttää, jos potilaalla on

- vaikea hypotensio
- sokki (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
- vasemman kammion ulosvirtauksen tukkeutuminen (esim. korkean vaikeusasteen aorttastenoosi)
- hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaat, joilla on hypovolemia tai natriumvaje:

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat on korjattava ennen Sevikar-tablettien antamista tai potilaan tilaa on seurattava tarkoin hoidon aloittamisen yhteydessä.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat:

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkehoitoon, kuten angiotensiinireseptorin salpaajiin, on liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten siirto:

Kun Sevikar-tabletteja käytetään munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon, seerumin kalium- ja kreatiniiniarvoja suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Sevikar-tablettien käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Sevikar-tablettien käytöstä äskettäin munuaissiirteen saaneiden tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 12 ml/min) sairastavien hoitoon 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:

Maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus amlodipiinille ja olmesartaanimedoksomiilille on suurentunut (ks. kohta 5.2). Sevikar-tablettien käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon on oltava varovainen. Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, olmesartaanimedoksomiiliannos ei saa ylittää 20 mg:aa (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, amlodipiinihoito on aloitettava annosvälin pienemmillä annoksilla, ja sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta. Sevikar-tablettien käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hyperkalemia:

Muiden angiotensiinireseptorin salpaajien ja ACE:n estäjien tavoin hoidon aikana voi ilmaantua hyperkalemiaa, etenkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja/tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.5). Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumarvoja suositellaan seuraamaan tarkoin.

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen ja kaliumarvoja on seurattava tiiviisti.

Litium:

Muiden angiotensiinireseptorin salpaajien tavoin Sevikar-tablettien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja hiippaläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia:

Kuten muidenkin verisuonia laajentavien lääkkeiden käytön yhteydessä, hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta Sevikar-tablettien sisältämän amlodipiinin vuoksi, kun hoidetaan aortta- tai hiippaläpän ahtaumaa tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Primaarinen aldosteronismi:

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Sen vuoksi Sevikar-tabletteja ei suositella tämän potilasryhmän hoitoon.

Sydämen vajaatoiminta:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisestä voi tulla munuaisten toiminnan muutoksia siihen taipuvaisille potilaille. Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta, hänen munuaistensa toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta. Tuolloin hoitoon angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjillä ja angiotensiinireseptorin salpaajilla on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvinaisissa tapauksissa) akuuttia munuaisten

vajaatoimintaa ja/tai kuolema.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Kalsiumkanavan salpaajia, kuten amlodipiinia, pitää käyttää varoen kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

**Keliakiatyyppinen suolisairaus:**

Olmestasartaania käyttävillä potilailla on joitakin kuukausia tai vuosia kestäneen hoidon jälkeen raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteista kroonista ripulia, jonka syynä on mahdollisesti paikallinen viivästynyt yliherkkyysoire 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.

**Etnisten ryhmien erot:**

Muiden angiotensiinireseptorin salpaajien tavoin Sevikar-tablettien verenpainetta alentava vaikutus saattaa olla jonkin verran heikompi mustaihoisilla kuin muilla potilailla siksi, että alhaisen reniinipitoisuuden esiintyvyys on suurempaa mustaihoisella verenpainetautiä sairastavalla väestöllä.

**Iäkkäät:**

Iäkkäillä potilailla annosta tulee nostaa varoen (ks. kohta 5.2).

**Raskaus:**

Angiotensiinireseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiinireseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiinireseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkehoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

**Muut:**

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydäntautia tai iskeemistä aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen voimakas aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sevikar-yhdistelmävalmisteeseen liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavat on huomioitava samanaikaisen käytön aikana.

**Muut verenpainetta alentavat lääkkeaineet:**

Sevikar-tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainetta alentavia lääkevalmisteita (esim. alfasalpaajia, diureetteja).

Sevikar-tablettien olmesartaanimedoksoomiiliaineosaan liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavien 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).

Kaliumarvoihin vaikuttavat lääkevalmisteet:

Kaliumia säästävien diurettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin, ACE:n estäjien) käyttö voi johtaa seerumin kaliumarvojen suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Jos kaliumarvoihin vaikuttavia lääkevalmisteita joudutaan määräämään Sevikar-tablettien käytön yhteydessä, seerumin kaliumarvojen seuranta suositellaan.

Litium:

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä harvinaisina tapauksina angiotensiinireseptorin salpaajien, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta. Sevikar-tablettien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4). Jos Sevikar-tablettien ja litiumin samanaikainen käyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), COX-2:n estäjät ja asetyylisalisyylihappo (yli 3 g/vrk) mukaan lukien, sekä epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet:

Kun angiotensiinireseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Angiotensiinireseptorin salpaajien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisäksi suurentaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä ja johtaa suurentuneisiin seerumin kaliumarvoihin. Sen vuoksi munuaisten toiminnan seuranta suositellaan tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä, samoin kuin potilaan riittävästä nesteytyksestä huolehtimista.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Lisätietoja

Kun potilaalle on annettu antasideja (alumiinimagnesiumhydroksidia), olmesartaanin hyötyosuuden on havaittu hieman pienentyneen.

Olmესartaanimedoksoomiililla ei ollut merkittävää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Olmesartaanimedoksoomiilin samanaikaisesta antamisesta pravastatiinin kanssa ei aiheutunut terveille koehenkilöille kliinisesti merkittäviä vaikutuksia kummankaan aineen farmakokinetiikkaan.

Olmесartaanilla ei ollut kliinisesti merkittävää estävää vaikutusta *in vitro* ihmisen sytokromi P450-entsyymeihin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Se ei vaikuttanut lainkaan tai vaikutti vain

vähän rotan sytokromi P450 -järjestelmän toimintaan. Olmesartaanin ja muiden edellä mainitun sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien valmisteiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

Sevikar-tablettien amlodipiiniaineosaan liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4-estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Hypotension riski on suurentunut. Potilaiden tarkkaa seurantaa suositellaan, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

CYP3A4:n indusoijat:

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infuusio): Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammioväriä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Amlodipiini ei vaikuttanut kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa atorvastatiinin, digoksiinin, tai varfariinin farmakokinetiikkaan.

Simvastatiini: Toistuva 10 mg:n amlodipiiniannosten antaminen samanaikaisesti 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa suurensi altistusta simvastatiinille 77 % verrattuna simvastatiinin käyttöön yksinään. Jos potilas käyttää amlodipiinia, simvastatiiniannos on rajoitettava 20 mg:aan vuorokaudessa.

Takrolimuusi: Kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa, on olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä kohoaa. Jotta vältetään takrolimuusin toksiset vaikutukset, takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti amlodipiinia, ja takrolimuusin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

mTOR-kinaasin estäjät: mTOR-kinaasin estäjät, kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi, ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä altistusta mTOR-kinaasin estäjille.

Siklosporiini: Munuaissiirtopotilaille tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin siklosporiinin alimpien pitoisuuksien nousevan keskimäärin 40 %, kun amlodipiinia käytettiin samanaikaisesti siklosporiinin kanssa. Siklosporiinin ja Sevikar-tablettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa

siklosporiinialtistusta. Siklosporiinin pienimpiä pitoisuuksia on seurattava samanaikaisessa käytössä, ja siklosporiinin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus (ks. kohta 4.3)

Sevikar-tablettien käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Sevikar-valmisteella ei ole tehty reproduktiotutkimuksia eläimillä.

Olmesartaanimedoksoomiili (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Vaikka angiotensiinireseptorin salpaajista ei ole kontrolloitua epidemiologista tietoa, muilla tähän lääkeryhmään kuuluvilla lääkkeillä saattaa olla samankaltaisia riskejä. Jos angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiinireseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiinireseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistuminen angiotensiinireseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen kolmanneksen jälkeen altistunut angiotensiinireseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle munuaisten ja kallon ultraäänitutkimusta. Jos vastasyntyneen äiti on käyttänyt angiotensiinireseptorin salpaajia, lapsen verenpainetta tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).  
Amlodipiini (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskaudesta saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorin antagonisteilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkittymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Sevikar-valmisteen käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei siksi suositella ja sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

**Imetys**

Olmesartaani erittyy imettävien rottien maitoon. Ei kuitenkaan tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen rintamaitoon. Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Samankaltaiset dihydropyridiinityypiset kalsiumkanavan salpaajat erittyvät rintamaitoon. Sevikar-valmistetta ei suositella imetyksen aikana vaan käytettäväksi suositellaan muita hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana tunnetaan paremmin. Tämä koskee etenkin vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden vauvojen imetystä.

**Hedelmällisyys**

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta



koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sevikar-tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Verenpaine-lääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa toisinaan esiintyä huimausta, päänsärkyä, pahoinvointia tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Sevikar:

Sevikar-hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat perifeerinen edeema (11,3 %), päänsärky (5,3 %) ja huimaus (4,5 %).

Sevikar-valmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, myyntiluvan saamisen jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa esiin tulleet haittavaikutukset on esitetty yhteenvedon seuraavassa taulukossa, kuten myös yksittäisten aineosien olmesartaanimedoksomiilin ja amlodipiinin haittavaikutukset perustuen näiden lääkeaineiden tunnettuun turvallisuusprofiiliin.

Haittavaikutusten esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavaa terminologiaa:

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 esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Olmesartaani/ Amlodipiini yhdistelmä	Olmesartaani	Amlodipiini
Veri ja imukudos	Leukosytopenia			Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio/ Lääkeaineyliherkkyys	Harvinainen		Hyvin harvinainen
	Anafylaktinen reaktio		Melko harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia			Hyvin harvinainen
	Hyperkalemia	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Hypertriglyseridemia		Yleinen	
	Hyperurikemia		Yleinen	
Psykkiset häiriöt	Sekavuus			Harvinainen
	Masennus			Melko harvinainen
	Unettomuus			Melko harvinainen
	Ärtyneisyys			Melko harvinainen

	Sukupuolivietin heikkeneminen	Melko harvinainen		
	Mielialan vaihtelut (ahdistuneisuus mukaan lukien)			Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Makuhäiriö			Melko harvinainen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen (erityisesti hoidon alussa)
	Hypertonia			Hyvin harvinainen
	Hypestesia	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Letargia	Melko harvinainen		
	Parestesiat	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Perifeerinen neuropatia			Hyvin harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Unihäiriö			Melko harvinainen
	Uneliaisuus			Yleinen
	Pyörtyminen	Harvinainen		Melko harvinainen
	Vapina			Melko harvinainen
	Ekstrapyramidaalihäiriö			Tuntematon
Silmät	Näköhäiriöt (kaksoiskuvat mukaan lukien)			Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Sydän	Angina pectoris		Melko harvinainen	Melko harvinainen (angina pectoriksen paheneminen mukaan lukien)
	Rytmihäiriöt (bradykardia, kammio-takykardia, ja eteisperäiset rytmihäiriöt mukaan lukien)			Melko harvinainen
	Sydäninfarkti			Hyvin harvinainen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen		Yleinen

	Takykardia	Melko harvinainen		
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		
	Punastelu	Harvinainen		Yleinen
	Vaskuliitti			Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkiitti		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Melko harvinainen		Yleinen
	Faryngiitti		Yleinen	
	Riniitti		Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu		Yleinen	Yleinen
	Ruoansulatushäiriöt (ripuli ja ummetus mukaan lukien)			Yleinen
	Ummetus	Melko harvinainen		
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Gastriitti			Hyvin harvinainen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ienhyperplasia			Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Hyvin harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen		
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
Maksa ja sappi	Kohonnut maksaentsyymipitoisuus		Yleinen	Hyvin harvinainen (pääasiassa kolestaasin yhteydessä)

	Hepatiitti			Hyvin harvinainen
	Ikterus			Hyvin harvinainen
	Autoimmuunihepatiitti*		Esiintyvyys tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö			Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema		Harvinainen	Hyvin harvinainen
	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Erythema multiforme			Hyvin harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hilseilevä ihottuma			Hyvin harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu			Melko harvinainen
	Valoyliherkkyys			Hyvin harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Puppura			Melko harvinainen
	Quincken edeema			Hyvin harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon värimuutos			Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä			Hyvin harvinainen
	Nokkosihottuma	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Tuntematon	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nilkkojen turpoaminen			Yleinen
	Nivelsärky			Melko harvinainen
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Lihassärky		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Raajakipu	Melko harvinainen		
Luustokipu		Yleinen		
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten toimintahäiriö		Harvinainen	
	Verivirtsaisuus		Yleinen	
	Lisääntynyt			Melko

	virtsaamistarve			harvinainen
	Virtsaamishäiriöt			Melko harvinainen
	Nykturia			Melko harvinainen
	Tiheävirtsaus	Melko harvinainen		
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt/ Impotenssi	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Gynekomastia			Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Rintakipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Voimakas uneliaisuus (letargia)		Harvinainen	
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Turvotus	Yleinen		Hyvin yleiset
	Kipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Perifeerinen edeema	Yleinen	Yleinen	
	Kuoppaturvotus	Yleinen		
Tutkimukset	Veren kreatiniiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Veren kreatiinifosfori- kinaasiarvojen suureneminen		Yleinen	
	Veren kaliumarvojen pieneneminen	Melko harvinainen		
	Veren ureapitoisuuden suureneminen		Yleinen	
	Veren virtsahappo- pitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen		
	Gammaglutamyli- transferaasiarvojen suureneminen	Melko harvinainen		
	Painon lasku			Melko harvinainen
	Painon nousu			Melko harvinainen

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

Yksittäisiä rbdomyolyysitapauksia on raportoitu ja ne ovat liittyneet ajallisesti angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön. Yksittäisinä tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää potilailla, joita on hoidettu amlodipiinilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Oireet:

Sevikar-tablettien yliannostuksesta ei ole kokemusta. Olmesartaanimedoksoomiiliyliannostuksen todennäköisimpiä vaikutuksia ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä, jos potilaalla esiintyy parasympaattista (vagaalista) stimulaatiota. Amlodipiinin yliannostuksen voidaan odottaa johtavan ääreissuonten liialliseen laajenemiseen, jonka seurauksena ilmaantuu huomattavaa hypotensiota ja mahdollisesti refleksitakykardia. Huomattavaa ja mahdollisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoitoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito:

Jos lääke on nieltä äskettäin, mahahuuhtelua voidaan harkita. Terveille vapaaehtoisille heti tai enintään kahden tunnin kuluttua amlodipiinin ottamisesta annetun lääkehiilen on osoitettu vähentäneen amlodipiinin imeytymistä huomattavasti.

Sevikar-yliannoksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio edellyttää sydän- ja verisuonijärjestelmän tukemista aktiivisesti, myös sydämen ja keuhkojen toiminnan tarkkaa seuranta, raajojen nostamisen koholle sekä verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuraamista. Verisuonia supistava hoito saattaa auttaa verisuonitonuksen ja verenpaineen korjaamisessa, edellyttäen ettei sen käytölle ole vasta-aiheita. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa.

Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä. Ei tiedetä, poistuuko olmesartaani elimistöstä dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit ja kalsiuminestäjät, ATC-koodi C09DB02.

### Vaikutusmekanismi

Sevikar on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiinireseptorin salpaajaa, olmesartaanimedoksomiilia, ja kalsiumkanavan estäjää, amlodipiinibesilaattia. Näiden vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään käytettynä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Sevikar

Kahdeksan viikon mittaisessa, 1940 potilaalle (71 % valkoihoisia ja 29 % muita kuin valkoihoisia potilaita) toteutetussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa faktorikoemallitutkimuksessa Sevikar-valmisteen aineosien yhdistelmällä annettu hoito johti diastolisen ja systolisen verenpaineen merkitsevästi suurempaan alenemiseen kuin kummallakaan aineosalla yksinään käytettynä. Systolisen/diastolisen verenpaineen keskimääräinen muutos oli annosriippuvainen: -24/-14 mmHg (yhdistelmällä 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (yhdistelmällä 40 mg/5 mg) ja -30/-19 mmHg (yhdistelmällä 40 mg/10 mg).

Sevikar 40 mg/5 mg alensi istuen mitattua systolista/diastolista verenpainetta 2,5/1,7 mmHg enemmän kuin Sevikar 20 mg/5 mg. Samaten Sevikar 40 mg/10 mg alensi istuen mitattua systolista/diastolista verenpainetta 4,7/3,5 mmHg enemmän kuin Sevikar 40 mg/5 mg.

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli Sevikar 20 mg/5 mg saaneilla 42,5 %, Sevikar 40 mg/5 mg saaneilla 51,0 % ja Sevikar 40 mg/10 mg saaneilla 49,1 %.

Suurin osa Sevikar-valmisteen verenpainetta alentavasta vaikutuksesta oli yleensä havaittavissa hoidon kahden ensimmäisen viikon kuluessa.

Toisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin hoidon tehoa, kun amlodipiini lisättiin sellaisten valkoihoisten potilaiden hoitoon, joiden verenpainetta ei ollut saatu riittävään hoitotasapainoon kahdeksan viikkoa yksinään käytettyjen 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannosten avulla.

Jos potilas sai edelleen pelkästään 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -10,6/-7,8 mmHg, kun hoitoa jatkettiin vielä kahdeksan viikkoa. Kun hoitoon lisättiin 5 mg amlodipiiniä kahdeksan viikon ajaksi, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -16,2/-10,6 mmHg (p = 0,0006).

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli 44,5 % käytettäessä yhdistelmää 20 mg/5 mg verrattuna 28,5 %:iin 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksilla.

Eräässä tutkimuksessa arvioitiin erilaisten olmesartaanimedoksomiiliannosten lisäämistä sellaisten valkoihoisten potilaiden hoitoon, joiden verenpainetta ei saatu riittävään hoitotasapainoon kahdeksan viikon ajan annetun 5 mg:n amlodipiinimonoterapian avulla.

Jos potilas sai edelleen pelkästään 5 mg:n amlodipiiniannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -9,9/-5,7 mmHg, kun hoitoa jatkettiin vielä kahdeksan viikkoa. Kun hoitoon lisättiin 20 mg olmesartaanimedoksomiilia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -15,3/-9,3 mmHg, ja kun hoitoon lisättiin 40 mg olmesartaanimedoksomiilia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -16,7/-9,5 mmHg (p < 0,0001).

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli 29,9 % ryhmässä, joka sai edelleen pelkästään 5 mg:n amlodipiiniannoksia, 53,5 % Sevikar 20 mg/5 mg -hoidossa ja 50,5 % Sevikar 40 mg/5 mg -hoidossa.

Hoitamattomista verenpainepotilaista ei ole saatavilla tietoa satunnaistetuista tutkimuksista, joissa olisi verrattu keskisuuren Sevikar-yhdistelmäannoksen käyttöä amlodipiiniin tai olmesartaaniin yksinään käytettynä, kun annosta nostetaan maksimiannokseen saakka.

Kolmessa tehdyssä tutkimuksessa vahvistettiin, että kerran vuorokaudessa otettujen Sevikar-tablettien verenpainetta alentava vaikutus säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan, jolloin systolisen vasteen alimman ja ylimmän lukeman suhde oli 71 % ja diastolisen vasteen 82 %, ja tehon kesto 24 tunnin ajan varmistettiin verenpaineen ambulatoisen mittauksen avulla.

Sevikar-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Kahdessa avoimessa, satunnaistamattomassa jatkotutkimuksessa Sevikar 40 mg/5 mg -hoidon tehon osoitettiin säilyvän vuoden ajan 49–67 %:lla potilaista.

Olmesartaanimedoksoomiili (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

Sevikar-tablettien olmesartaanimedoksoomiilaineosa on selektiivinen angiotensiini II tyyppin 1 (AT1) -reseptorin salpaaja. Olmesartaanimedoksoomiili muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II:n vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteesin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisinimeytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen verisuonten 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 suurentaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

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

Verenpainetauti sairastaville potilaille annettu yksi vuorokausiannos 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.

Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan jatkuvassa hoidossa 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa jo kahden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Olmesartaanimedoksoomiilin vaikutusta kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -tutkimuksessa selvitettiin, voiko olmesartaanihoito viivästyttää mikroalbuminurian alkamista. Tutkimukseen osallistui 4 447 tyyppin 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 pienenemä 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.

Olmestesartan 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 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 kreatiniinipitoisuuden 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 %)).

Amlodipiini (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

Sevikar-tablettien amlodipiiniaineosa on kalsiumkanavan salpaaja, joka estää kalsiumionin solukalvojen läpi tapahtuvaa sisäänvirtausta jännitteestä riippuvaisten L-tyypin kanavien kautta sydämeen ja sileään lihakseen. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiinisitoutumiskohtiin sekä muihin kuin dihydropyridiinisitoutumiskohtiin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileään lihakseen on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu sen suorasta valtimon sileää lihasta relaxoivasta vaikutuksesta, joka johtaa ääreisvastuksen vähenemiseen ja siten verenpaineen alenemiseen.

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

Kun amlodipiinia annetaan verenpainetautiä sairastaville potilaille hoitoannoksina, se saa aikaan verenpaineen tehokkaan alenemisen makuu-, istuma- ja seisoma-asennossa. Amlodipiinin pitkäaikaiskäyttöön ei liity merkitseviä sydämen syketaajuuden tai plasman katekoliamiinipitoisuuden muutoksia. Kun verenpainetautiä sairastaville, joiden munuaisten toiminta on normaali, annetaan amlodipiinia hoitoannoksina, munuaisten verisuoniresistenssi vähenee ja glomerulussuodatus ja senhetkinen munuaisten plasmavirtaus tehostuu, mutta filtraatiofraktio tai proteinuria eivät muutu.

Sydämen vajaatoimintaa poteville tehdyissä hemodynaamisissa tutkimuksissa ja rasisuskoetutkimuksissa potilaille, joilla on NYHA-luokkaa II-IV oleva sydämen vajaatoiminta, amlodipiini ei huonontanut kliinistä tilaa mitattuna rasituksen sietoajan, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisten oireiden mukaan.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE) arvioitiin potilaita, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV) ja jotka saivat digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä. Siinä todettiin, ettei amlodipiini johda näiden potilaiden lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin eikä yhdistettyyn kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiin.

Amlodipiinilla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA-luokan III tai IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita tai taustalla olevaan iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä ja jotka saivat ACE:n

estäjiä, digitalista ja diureetteja vakioannoksina, amlodipiini ei vaikuttanut kokonaiskuolleisuuteen eikä kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Tässä samassa potilasjoukossa raportoitiin amlodipiiniin yhteydessä useammin keuhkoedeemaa, vaikka sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuudessa ei ollut merkityksellisiä eroja lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydäninfarktin ehkäisyn hoitotutkimus (ALLHAT-) Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuuskuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempiä lääkkeitä: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitautista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (< 35 mg/dl) (11,6 %), EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 % luottamusväli [0,90–1,07],  $p = 0,65$ ). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitautin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52]  $p < 0,001$ )). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02]  $p = 0,20$ ).

#### 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.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Sevikar

Kun Sevikar-valmistetta otetaan suun kautta, olmesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa ja amlodipiinin huippupitoisuus saavutetaan 6–8 tunnissa. Sevikar-valmisteen vaikuttavien aineiden imeytymisnopeus ja -laajuus ovat vastaavat kuin silloin, kun nämä aineosat otetaan erillisinä tabletteina. Ruoka ei vaikuta Sevikar-tablettien sisältämän olmesartaanin ja amlodipiinin hyötyosuuteen.

Olmesartaanimedoksomiili (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

Imeytyminen ja jakautuminen:

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

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

Ruudalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyötyosuuteen ja siksi olmesartaanimedoksomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiinista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin voimakkaasti sitoutuneiden lääkeaineiden välillä (koska olmesartaanimedoksomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on hyvin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on pieni (16–29 l).

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Olmesartaanin kokonaispuhdistuma 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 annosta) ja loput ulosteeseen. Systemisen hyötyosuuden (25,6 %) perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuais erityksen kautta (noin 40 %) että erittymällä maksan ja sapen kautta (noin 60 %). Kaikki jäljelle jäänyt radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei havaittu. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on sappitietukos (ks. kohta 4.3).

Olmesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 10–15 tuntia usean oraalisen annoksen jälkeen. Vakaa tila saavutettiin muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen eikä kertymistä havaittu 14 päivän ajan toistettujen annosten jälkeen. Munuaispuhdistuma oli noin 0,5–0,7 l/h annoksesta riippumatta.

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).

Amlodipiini (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

Imeytyminen ja jakautuminen:

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta amlodipiinin imeytymiseen.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran päivässä tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Olmesartaanimedoksomiili ja amlodipiini (Sevikar-tablettien vaikuttavat aineet)

Erityispopulaatioryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat):

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

Olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvo oli iäkkäistä (65–75-vuotiaat) verenpainetautipotilaista otetuissa verinäytteissä noin 35 % ja hyvin iäkkäistä (75-vuotiaat ja sitä vanhemmat) potilaista otetuissa noin 44 % suurempi nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (ks. kohta 4.2). Tämä voi liittyä ainakin osittain tämän ikäryhmän munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikkenemiseen. Suositusannokset ovat iäkkäille potilaille kuitenkin samat, mutta heidän annostustaan on suurennettava varoen.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuteen plasmassa on samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinipuhdistuma on usein pienentynyt, mikä johtaa AUC-arvojen suurenemiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen olivat odotettavissa tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikäryhmän mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaissa, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurensivat terveisiin verrokkeihin verrattuna. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä nousu oli 62 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Amlodipiini metaboloituu laajasti inaktiivisiksi metaboliiteiksi. 10 % aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Plasman amlodipiinipitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Tälle populaatioryhmälle voi antaa normaaleja amlodipiiniannoksia. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa 6 % suuremmat ja keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavissa 65 % suuremmat verrattuna vastaavien terveiden verrokien arvoihin. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli 0,26 % terveissä, 0,34 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa ja 0,41 % keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavissa. Kun annoksia annettiin toistuvasti keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastaville, olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo on jälleen noin 65 % suurempi kuin vastaavilla terveissä verrokeissa. Olmesartaanin keskimääräiset  $C_{\max}$ -arvot ovat samankaltaisia maksan vajaatoimintaa sairastavissa ja terveissä koehenkilöissä. Olmesartaanimedoksoomiilia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, amlodipiinin puhdistuma heikkenee ja puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa AUC-arvon suurenemiseen noin 40–60 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kummankin aineen prekliinisen toksisuusprofiilin perusteella yhdistelmäkäytön ei odoteta voimistavan toksisuutta, koska kummallakin aineella on eri kohde-elin, olmesartaanimedoksoomiilin kohde-elin on munuaiset ja amlodipiinin kohde-elin on sydän.

Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä toistettujen oraalisten olmesartaanimedoksoomiilin ja amlodipiinin yhdistelmäannosten toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin seuraavia muutoksia: punasoluparametrien pieneneminen ja munuaismuutokset, jotka molemmat voivat johtua olmesartaanimedoksoomiilista; suolistomuutokset (luminaalinen laajentuminen ja diffuusi ileumin ja koolonin limakalvojen paksuuntuminen), lisämunuaiseen liittyvät muutokset (glomerulaaristen kortikaalisolujen liikakasvu, faskikulaaristen kortikaalisolujen vakuolaatio), sekä maitorauhastiehyiden liikakasvu, jotka voivat johtua amlodipiinista. Nämä muutokset eivät lisää kummallakaan aineella aiemmin raportoituja eikä tällä hetkellä esiintyvää toksisuutta eikä aiheuttanut uudenlaista toksisuutta. Myöskään synergistisiä toksisia vaikutuksia ei havaittu.

Olmesartaanimedoksoomiili (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

Rotilla ja koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa olmesartaanimedoksoomiililla oli samankaltaisia vaikutuksia muihin AT1-reseptorin antagonisteihin ja ACE:n estäjiin: veren urea- ja kreatiniiniarvojen suureneminen, sydämen painon väheneminen, punasoluparametrien pieneneminen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), histologiset viitteet munuaisvauriosta (munuaisepiteelin regeneratiiviset vammat, tyvilevyn paksuuntuminen, munuaistiehyiden laajeneminen). Näistä olmesartaanimedoksoomiilin farmakologisista vaikutuksista aiheutuvia haittavaikutuksia on esiintynyt myös muilla AT1-reseptorin antagonistilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa, ja niitä voidaan vähentää ottamalla suun kautta samanaikaisesti natriumkloridia. Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä ACE:n estäjien ryhmälle ja muille AT1-reseptorin antagonistille tyypillisillä vaikutuksilla ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Kuten muutkin AT1-reseptorin antagonistit, olmesartaanimedoksoomiilin todettiin lisäävän kromosomin katkeamisia soluviljelyssä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei todettu useissa *in vivo* tutkimuksissa, joissa käytettiin olmesartaanimedoksoomiilia erittäin suurina oraalisisina annoksina aina annokseen 2000 mg/kg asti. Tulokset laajoista geenitoksisuustutkimuksista viittaavat siihen, että on erittäin epätodennäköistä että olmesartaanilla olisi geenitoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä. Olmesartaanimedoksoomiili ei ollut karsinogeeninen kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla eikä kahdessa kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa transgeenisellä hiirellä.

Rotilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa olmesartaanimedoksoomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä esiin tullut näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista. Muiden angiotensiini-reseptorin salpaajien

tavoin jälkeläisten eloonjäanti heikentyi olmesartaanimedoksoimiilaltistuksen jälkeen, ja munuaisten havaittiin laajentuneen lantion alueelle, kun emo altistettiin valmisteelle tiineyden loppuvaiheen ja laktation aikana. Muiden verenpainelääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksoimiiliin osoitettiin olevan toksisempi tiineille kaniineille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksisista vaikutuksista ei ollut näyttöä.

Amlodipiini (Sevikar-tablettien vaikuttava aine)

#### *Lisääntymistoksisuus*

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

#### *Hedelmällisyyden heikkeneminen*

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8\* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m<sup>2</sup>] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m<sup>2</sup>) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

#### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus*

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen\* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m<sup>2</sup>] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geneeissä eikä kromosomeissa.

\*Perustuu potilaan painoon 50 kg.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa ja kolloidinen piidioksidi)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (III) (E 172) (vain Sevikar 40 mg/5 mg- ja 40 mg/10 mg -kalvopäällysteiset tabletit)

Punainen rautaoksidi (III) (E 172) (vain Sevikar 40 mg/10 mg -kalvopäällysteiset tabletit)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

OPA / alumiini / PVC / alumiini -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 ja 10 x 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerta-annospakkauksiksi perforoitujen läpipainopakkausten pakkauskoot: 10, 50 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
D-81379 München  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Sevikar 20 mg/5 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 24129

Sevikar 40 mg/5 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 24130

Sevikar 40 mg/10 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 24131

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.02.2009/12.7.2013

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.07.2022

## **PRODUKTRESUMÉ**



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sevikar 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter  
Sevikar 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter  
Sevikar 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sevikar 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

Sevikar 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

Sevikar 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

Hjälpämnen med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Sevikar 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Vita, runda, 6 mm filmdragerade tabletter med C73 präglat på den ena sidan.

Sevikar 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Krämfärgade, runda, 8 mm filmdragerade tabletter med C75 präglat på den ena sidan.

Sevikar 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter:  
Rödbruna, runda, 8 mm filmdragerade tabletter med C77 präglat på den ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Sevikar är indicerat för vuxna patienter som inte uppnår tillräcklig blodtrycks kontroll med olmesartanmedoxomil eller amlodipin monoterapi (se avsnitt 4.2 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Rekommenderad dos av Sevikar är 1 tablett dagligen.

Sevikar 20 mg/5 mg kan ges till patienter med blodtryck som inte kontrolleras tillräckligt med enbart 20 mg olmesartanmedoxomil eller 5 mg amlodipin.

Sevikar 40 mg/5 mg kan ges till patienter med blodtryck som inte kontrolleras tillräckligt med Sevikar 20 mg/5 mg

Sevikar 40 mg/10 mg kan ges till patienter med blodtryck som inte kontrolleras tillräckligt med Sevikar 40 mg/5 mg

Stegvis dositering av de enskilda komponenterna rekommenderas före övergång till den fasta kombinationen. När det är kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas.

Patienter som får separata tabletter med olmesartanmedoxomil och amlodipin kan för enkelhetens skull byta till Sevikar tabletter innehållande samma mängder av substanserna.

Sevikar kan tas med eller utan mat.

Äldre (65 år eller äldre)

Ingen justering av den rekommenderade dosen är vanligtvis nödvändig för äldre personer men dosökning bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om upptitrering till den maximala dosen 40 mg olmesartanmedoxomil dagligen krävs ska blodtrycket noggrant följas med.

Nedsatt njurfunktion

Maximal dos till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 20-60 ml/min) är 20 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, på grund av begränsad erfarenhet av högre doser till denna patientgrupp. Användning av Sevikar till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4, 5.2).

Monitorering av kaliumnivåer och kreatinin rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Sevikar ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. (se avsnitt 4.4, 5.2). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en start dos på olmesartanmedoxomil 10 mg en gång dagligen, och maximal dos bör inte överstiga 20 mg en gång dagligen. Noggrann övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion som redan får diuretika och/eller andra antihypertensiva medel. Det finns ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Liksom för andra kalciumantagonister förlängs amlodipins halveringstid hos patienter med nedsatt leverfunktion och doseringsanvisningar har inte fastställts. Sevikar ska därför administreras med försiktighet till dessa patienter. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats vid svårt nedsatt leverfunktion. Behandling med amlodipin bör påbörjas vid lägsta dos och långsamt titreras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning av Sevikar till patienter med svårt nedsatt leverfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Sevikar för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt:

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

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

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

Svårt nedsatt leverfunktion och gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av Sevikar och läkemedel innehållande aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

På grund av komponenten amlodipin är Sevikar kontraindicerat hos patienter med:

- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med hypovolemi eller natriumförlust:

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter som har haft vätske- och eller natriumförlust efter kraftig diuretisk behandling, saltfattig kost, diarré eller kräkningar. Korrigering av detta tillstånd rekommenderas före administrering av Sevikar eller noggrann medicinsk övervakning vid behandlingsstart.

Andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet:

Hos patienter vilkas vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med allvarlig hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med andra läkemedel som påverkar detta system, såsom angiotensin II receptorantagonister, varit förknippad med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller, sällan, akut njursvikt.

Renovaskulär hypertoni:

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

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:

När olmesartanmedoxomil används av patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas periodisk övervakning av serumkalium och kreatininnivåer. Användning av Sevikar rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (se avsnitt 4.2, 5.2). Det finns ingen erfarenhet av administrering av Sevikar hos patienter med nylig njurtransplantation eller hos patienter med nedsatt njurfunktion i slutstadiet (d.v.s. kreatininclearance  $< 12 \text{ ml/min}$ ).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

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

Om dubbel blockadbehandling anses absolut nödvändig bör detta endast utföras under specialistövervakning och med frekvent och noggrann övervakning av njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck.

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

#### Nedsatt leverfunktion:

Exponeringen av amlodipin och olmesartanmedoxomil ökar hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska vidtas när Sevikar ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör dosen olmesartanmedoxomil inte överstiga 20 mg (se avsnitt 4.2). Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör amlodipin påbörjas i det lägre dosintervallet och försiktighet bör vidtas både vid behandlingsstart och vid dosökning. Användning av Sevikar hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### Hyperkalemi:

Som för andra angiotensin II-antagonister och ACE-hämmare kan hyperkalemi uppträda vid behandling, särskilt vid nedsatt njurfunktion och/eller hjärtsvikt (se avsnitt 4.5). En noggrann övervakning av serumkaliumnivåer rekommenderas hos patienter i riskgruppen. Samtidig användning med kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, saltsubstitut som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan öka kaliumhalterna (heparin etc.) bör påbörjas med försiktighet och med frekvent övervakning av kaliumnivåerna.

#### Litium:

Som för andra angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte samtidig administrering av Sevikar och litium (se avsnitt 4.5).

#### Aorta- eller mitralisklaffstenos; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:

På grund av amlodipinkomponenten i Sevikar, som för alla andra vasodilatorer, är särskild försiktighet indicerad hos patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Primär aldosteronism:

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av Sevikar till sådana patienter.

#### Hjärtsvikt:

Som en följd av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga individer. Hos patienter med svår hjärtsvikt vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare och angiotensin receptorantagonister förknippats med oliguri och/eller progressiv azotemi och (sällan) med akut njursvikt och/eller dödsfall.

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie med patienter som haft svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen för lungödem högre i den grupp av patienter som fick amlodipin än i den grupp som fick placebo (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Celiaki-liknande enteropati:

I mycket sällsynta fall har allvarlig kronisk diarré med betydande viktnedgång rapporterats hos patienter som tar olmesartan några få månader till år efter läkemedlets insättande, eventuellt orsakad av en lokal försenad överkänslighetsreaktion. Intestinala biopsier från patienter uppvisade ofta villusatrofi. Om en patient utvecklar dessa symtom under behandling med olmesartan och i avsaknad av andra uppenbara etiologier, ska behandlingen med olmesartan omedelbart avbrytas och bör inte återupptas. Om diarrén inte förbättras under veckan efter avbrytandet bör ytterligare specialistråd (t.ex. från en gastroenterolog) övervägas.

#### Etniska skillnader:

Liksom för alla andra angiotensin II-antagonister kan den blodtryckssänkande effekten av Sevikar vara något mindre hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter, troligen på grund av högre prevalens av låga reninnivåer hos svarta hypertoni-patienter.

**Äldre:**

Hos äldre personer bör försiktighet vidtas vid dosökning (se avsnitt 5.2).

**Graviditet:**

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-antagonister omedelbart avbrytas och, om lämpligt, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

**Annat:**

Som för alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom resultera i hjärtinfarkt eller stroke.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Möjliga interaktioner relaterade till Sevikar-kombinationen:

Samtidig användning som bör beaktas

**Andra antihypertensiva läkemedel:**

Den blodtryckssänkande effekten av Sevikar kan ökas genom samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel (t ex alfablockare, diuretika).

Möjliga interaktioner relaterat till olmesartanmedoxomil komponenten i Sevikar

Samtidig användning som inte rekommenderas

**ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren:**

Data från kliniska studier har visat att förekomst av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

**Läkemedel som påverkar kaliumnivåer:**

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan öka serumkaliumhalterna (t.ex. heparin, ACE-hämmare) kan leda till ökning i serumkalium (se avsnitt 4.4). Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna förskrivs i kombination med Sevikar rekommenderas övervakning av kaliumplasmanivåerna.

**Litium:**

Reversibla ökning av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium med ACE-hämmare och i sällsynta fall angiotensin II-antagonister. Därför rekommenderas inte användning av Sevikar och litium i kombination (se avsnitt 4.4). Om användning av Sevikar och litium visar sig nödvändigt rekommenderas noggrann övervakning av serumlitiumnivåer.

Samtidig användning som kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID:

När angiotensin II-antagonister administreras samtidigt med NSAID kan en minskning av den antihypertensiva effekten inträffa. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAID kan dessutom öka risken för försämring av njurfunktionen och leda till en ökning av serumkalium. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen i början av en sådan samtidig behandling samt adekvat hydrering av patienten.

Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:

Samtidig administrering av det gallsyrabindande medlet kolesevelamhydroklorid minskar exponeringen och den maximala plasmakoncentrationen av olmesartan, och förkortar halveringstiden ( $t_{1/2}$ ). Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före kolesevelamhydroklorid minskade läkemedelsinteraktionseffekten. Administrering av olmesartanmedoxomil minst 4 timmar före doseringen av kolesevelamhydroklorid bör övervägas (se avsnitt 5.2).

Ytterligare information

Efter behandling med antacida (aluminiummagnesiumhydroxid) observerades en något minskad biotillgänglighet av olmesartan.

Olmesartanmedoxomil hade ingen signifikant effekt på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik, eller på digoxins farmakokinetik.

Samtidig administrering av olmesartanmedoxomil med pravastatin till friska individer hade inga kliniskt relevanta effekter på någon av komponenternas farmakokinetik

Olmesartan hade inga kliniskt relevanta hämmande effekter på humana cytokrom P450-enzymerna 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 *in vitro*, och hade inga eller minimalt inducerande effekter på cytokrom P450-aktiviteten hos råttor. Inga kliniskt relevanta interaktioner mellan olmesartan och läkemedel som metaboliserades av ovanstående cytokrom P450-enzymerna förväntas.

Möjliga interaktioner relaterade till amlodipinkomponenten i Sevkar:

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare:

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till betydande öknings i exponeringen av amlodipin. Den kliniska betydelsen av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Det finns en ökad risk för hypotoni. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas och dosjustering kan således vara nödvändig.

CYP3A4-inducerare:

Vid samtidig användning av kända CYP3A4-inducerare kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför bör blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinerings, särskilt med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som har risk för att utveckla malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

***Effekter av amlodipin på andra läkemedel***

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten hos andra antihypertensiva läkemedel.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.

Simvastatin: Samtidig administrering av flera doser 10 mg amlodipin och 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning av exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Simvastatindosen bör begränsas hos patienter som behandlas med 20 mg amlodipin per dag.

Takrolimus: Det finns en risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika takrolimustoxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och dosen av takrolimus justeras vid behov.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin inhibitors): mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin: I en prospektiv studie med njurtransplanterade patienter observerades en genomsnittlig 40 % ökning av lägsta plasmakoncentrationen av ciklosporin vid samtidig användning med amlodipin. Samtidig administrering av Sevikar med ciklosporin kan öka exponeringen av ciklosporin. Lägsta plasmakoncentration av ciklosporin vid samtidig användning bör övervakas, och dosminskning bör ske vid behov.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet (se avsnitt 4.3)

Det finns inga uppgifter om användningen av Sevikar hos gravida patienter. Reproduktionstoxicitetsstudier på djur med Sevikar har inte utförts.

Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Sevikar)

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se också avsnitt 4.3 och 4.4).

Amlodipin (aktiv substans i Sevikar)

Data om ett begränsat antal exponerade graviditeter indikerar inte att amlodipin eller andra kalciumreceptorantagonister har en skadlig effekt på fostrets hälsa. Det kan dock finnas risk för långvarig förlossning.

Som en konsekvens rekommenderas inte Sevikar under graviditetens första trimester och kontraindiceras under andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

Olmesartan utsöndras i mjölk hos digivande råttor, men det är inte känt om olmesartan utsöndras i modersmjölk.

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är inte känd.

Sevikar rekommenderas inte under amning, och alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

### Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sevikar kan ha en liten eller måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, huvudvärk, illamående eller trötthet kan ibland förekomma hos patienter som får antihypertensiv behandling, vilket kan försämra reaktionsförmågan. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

## **4.8 Biverkningar**

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med Sevikar är perifert ödem (11,3 %), huvudvärk (5,3 %) och yrsel (4,5 %).

Biverkningar från Sevikar i kliniska prövningar, efter marknadsföringsgodkännande, säkerhetsstudier och spontanrapporter sammanfattas i tabellen nedan samt biverkningar från de enskilda komponenterna olmesartanmedoxomil och amlodipin baserat på den kända säkerhetsprofilen för dessa substanser.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ );

vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ );

mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ );

sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ );

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



MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmesartan/amlodipin kombination	Olmesartan	Amlodipin
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni			Mycket sällsynta
	Trombocytopeni		Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk reaktion/ läkemedelsöverkänslighet	Sällsynta		Mycket sällsynta
	Anafylaktisk reaktion		Mindre vanliga	
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi			Mycket sällsynta
	Hyperkalemi	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Hypertriglyceridemi		Vanliga	
	Hyperurikemi		Vanliga	
Psykiska störningar	Förvirring			Sällsynta
	Depression			Mindre vanliga
	Sömnlöshet			Mindre vanliga
	Irritabilitet			Mindre vanliga
	Nedsatt libido	Mindre vanliga		
	Humörsvängningar (inklusive ångest)			Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Dysgeusi			Mindre vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga (särskilt i början av behandlingen)
	Hypertoni			Mycket sällsynta
	Hypoestesi	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Letargi	Mindre vanliga		
	Parestesi	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Perifer neuropati			Mycket sällsynta
	Postural yrsel	Mindre vanliga		
	Sömnstörningar			Mindre vanliga
	Sömnighet			Vanliga
	Synkope	Sällsynta		Mindre vanliga
	Tremor			Mindre vanliga
	Extrapyramidal störning			Ingen känd frekvens

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmesartan/amlodipin kombination	Olmesartan	Amlodipin
Ögon	Synstörningar (inkl. diplopi)			Vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus			Mindre vanliga
	Vertigo	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Hjärtat	Angina pectoris		Mindre vanliga	Mindre vanliga (inkl. förvärrad angina pectoris)
	Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)			Mindre vanliga
	Hjärtinfarkt			Mycket sällsynta
	Palpitationer	Mindre vanliga		Vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga		
Blodkärl	Hypotoni	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga		
	Vallningar	Sällsynta		Vanliga
	Vaskulit			Mycket sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bronkit		Vanliga	
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga		Vanliga
	Faryngit		Vanliga	
	Rinit		Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta		Vanliga	Vanliga
	Förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)			Vanliga
	Förstoppning	Mindre vanliga		
	Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	
	Muntorrhet	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Gastrit			Mycket sällsynta
	Gastroenterit		Vanliga	
	Gingival hyperplasi			Mycket sällsynta
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Pankreatit			Mycket sällsynta
	Smärta i övre buken	Mindre vanliga		
	Kräkningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Celiaki-liknande		Mycket		

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmesartan/amlodipin kombination	Olmesartan	Amlodipin
	enteropati (se avsnitt 4.4)		sällsynta	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymmer		Vanliga	Mycket sällsynta (mestadels förenligt med kolestas)
	Hepatit			Mycket sällsynta
	Gulsot			Mycket sällsynta
	Autoimmun hepatit*		Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci			Mindre vanliga
	Angioödem		Sällsynta	Mycket sällsynta
	Allergisk dermatit		Mindre vanliga	
	Erythema multiforme			Mycket sällsynta
	Exantem		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Exfoliativ dermatit			Mycket sällsynta
	Hyperhidros			Mindre vanliga
	Fotosensibilitet			Mycket sällsynta
	Pruritus		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura			Mindre vanliga
	Quinckes ödem			Mycket sällsynta
	Hudutslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Missfärgning av huden			Mindre vanliga
	Stevens- Johnsons syndrom			Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys			Ingen känd frekvens
Urtikaria	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ankelsvullnad			Vanliga
	Artralgi			Mindre vanliga
	Artrit		Vanliga	
	Ryggvärk	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelspasmer	Mindre vanliga	Sällsynta	Vanliga

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmesartan/amlodipin kombination	Olmesartan	Amlodipin
	Myalgi		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i extremiteterna	Mindre vanliga		
	Skelettsmärta		Vanliga	
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		Sällsynta	
	Hematuri		Vanliga	
	Ökad urineringsfrekvens			Mindre vanliga
	Miktionsstörningar			Mindre vanliga
	Nokturi			Mindre vanliga
	Pollakiuri	Mindre vanliga		
	Njurinsufficiens		Sällsynta	
	Urinvägsinfektion		Vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion/impotens	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Gynekomasti			Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Bröstmärta		Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktsödem	Sällsynta	Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Influensaliknande symtom		Vanliga	
	Letargi		Sällsynta	
	Sjukdomskänsla		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ödem	Vanliga		Mycket vanliga
	Smärta		Vanliga	Mycket vanliga
	Perifert ödem	Vanliga	Vanliga	
	Pittingödem	Vanliga		
Undersökningar	Ökat blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta	
	Ökat blodkreatininfosfokinas		Vanliga	
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga		
	Ökat blodurea		Vanliga	
	Ökat blodurinsyra	Mindre vanliga		
	Ökat gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga		
	Viktminskning			Mindre vanliga
	Viktökning			Mindre

MedDRA Organklassystem	Biverkningar	Frekvens		
		Olmesartan/amlodipin kombination	Olmesartan	Amlodipin
				vanliga

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

Enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats vid tidsmässigt förknippat intag av angiotensin II-receptorblockerare. Enstaka fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats hos patienter behandlade med amlodipin.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtom:

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med Sevikar. Den mest troliga effekten av överdosering med olmesartanmedoxomil är hypotoni och takykardi. Bradykardi kan uppstå om parasympatisk (vagal) stimulering har inträffat. Överdoser med amlodipin kan förväntas ge en uttalad perifer vasodilatation med märkbar hypotoni och eventuellt en reflexutlöst takykardi. Uttalad och troligvis förlängd systemisk hypotoni inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervåtskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling:

Ventrikelsköljning kan övervägas vid nyligt intag. Hos friska försökspersoner har administrering av aktivt kol direkt eller i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin väsentligt visats minska absorptionen för amlodipin.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av Sevikar kräver aktivt kardiovaskulärt stöd, med noggrann övervakning av hjärt- och lungfunktion, extremiteter i högläge och övervakning av cirkulerande vätskevolym och urinproduktion. Ett kärlsammandragande medel kan bidra till att återställa kärltonus och blodtryck förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta. Dialyserbarheten av olmesartan är okänd.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II receptorblockerare och kalciumantagonister, ATC-kod: C09D B 02.

## Verkningsmekanism

Sevikar är en kombination av en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil och en kalciumantagonist amlodipinbesilat. Kombinationen av dessa aktiva substanser har en additiv antihypertensiv effekt vilket sänker blodtrycket i högre grad än de enskilda komponenterna var för sig.

## Klinisk effekt och säkerhet

### Sevikar

I en 8-veckors, dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad studie med faktoriell design med 1 940 patienter (71 % kaukasiska och 29 % icke-kaukasiska patienter) gav behandling med varje doskombination av Sevikar signifikant större sänkning i diastoliskt och systoliskt blodtryck än respektive monoterapikomponenter. Den genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck var dosberoende: -24/-14 mm Hg (20 mg/5 mg kombination), -25/-16 mm Hg (40 mg/5 mg kombination) och -30/-19 mm Hg (40 mg/10 mg kombination).

Sevikar 40 mg/5 mg sänkte sittande systoliskt/diastoliskt blodtryck med ytterligare 2,5/1,7 mm Hg jämfört med Sevikar 20 mg/5 mg. På samma sätt minskade Sevikar 40 mg/10 mg sittande systoliskt/diastoliskt blodtryck med ytterligare 4,7/3,5 mm Hg jämfört med Sevikar 40 mg/5 mg. Andelen patienter som uppnådde blodtrycksmålet (<140/90 mm Hg för icke-diabetespatienter och <130/80 mm Hg för diabetespatienter) var 42,5 %, 51,0 % och 49,1 % för Sevikar 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg respektive 40 mg/10 mg.

Den största antihypertensiva effekten av Sevikar uppnåddes vanligtvis inom de första 2 behandlingsveckorna.

En andra dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie utvärderade effekten av tillägg av amlodipin till behandlingen hos kaukasiska patienter vars blodtryck inte var tillräckligt kontrollerat efter 8 veckors monoterapi med 20 mg olmesartanmedoxomil.

Hos patienter som fortsatte att få endast 20 mg olmesartanmedoxomil sänktes systoliskt/diastoliskt blodtryck med -10,6/-7,8 mm Hg efter ytterligare 8 veckor. Tillägg av 5 mg amlodipin i 8 veckor resulterade i en sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck på -16,2/-10,6 mm Hg ( $p = 0,0006$ ).

Andelen patienter som uppnådde blodtrycksmålet (< 140/90 mm Hg för icke-diabetespatienter och < 130/80 mm Hg för diabetespatienter) var 44,5 % för kombinationen 20 mg/5 mg jämfört med 28,5 % för 20 mg olmesartanmedoxomil.

En ytterligare studie utvärderade tillägg av olika doser olmesartanmedoxomil hos kaukasiska patienter vars blodtryck inte kontrollerades tillräckligt med 8 veckor monoterapi med 5 mg amlodipin.

Hos patienter som fortsatte att få endast 5 mg amlodipin minskade systoliskt/diastoliskt blodtryck med -9,9/-5,7 mm Hg efter ytterligare 8 veckor. Tillägg av 20 mg olmesartanmedoxomil resulterade i en sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck på -15,3/-9,3 mm Hg och tillägg av 40 mg olmesartanmedoxomil resulterade i en sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck på -16,7/-9,5 mm Hg ( $p < 0,0001$ ). Andelen patienter som uppnådde blodtrycksmålet (< 140/90 mm Hg för icke-diabetespatienter och < 130/80 mm Hg för diabetespatienter) var 29,9 % för gruppen som fortsatte att få 5 mg amlodipin enbart, 53,5 % för Sevikar 20 mg/5 mg och 50,5 % för Sevikar 40 mg/5 mg.

Randomiserade studier som jämför användningen av en medelstor dos Sevikar kombinationsbehandling och ökning till högsta dos monoterapi med amlodipin eller olmesartan hos obehandlade hypertensiva patienter, finns inte tillgängliga.

De tre utförda studierna bekräftade att den blodtrycksänkande effekten av Sevikar en gång dagligen upprätthölls under ett 24 timmars doseringsintervall, med min-maxförhållanden på 71 % för systoliskt svar och 82 % för diastoliskt svar. 24 timmars-effekten påvisades med ambulatorisk blodtrycksövervakning.

Den antihypertensiva effekten av Sevikar var likvärdig oberoende av ålder och kön, och var likvärdig hos patienter med och utan diabetes.

I två öppna, icke-randomiserade förlängningsstudier påvisades en fortsatt effekt efter 1 år vid användning av Sevikar 40 mg/5 mg hos 49-67 % av patienterna.

Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Sevikar)

Olmesartanmedoxomilkomponenten i Sevikar är en oralt aktiv, selektiv angiotensin II typ 1 (AT<sub>1</sub>) receptorantagonist. Olmesartanmedoxomil omvandlas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten olmesartan. Angiotensin II är det primära vasoaktiva hormonet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet och spelar en betydande roll i patofysiologin vid hypertoni. Effekten av angiotensin II innefattar vasokonstriktion, stimulering av syntes och frisättning av aldosteron, hjärtstimulering och renal återabsorption av natrium. Olmesartan blockerar de kärlsammandragande och aldosteron-utsöndrande effekterna av angiotensin II genom att blockera dess bindning till AT<sub>1</sub>-receptorn i vävnader inklusive vaskulär glattmuskulatur och binjure. Olmesartans effekt är oberoende av ursprung eller syntesväg för angiotensin II. Olmesartans selektiva antagonism av angiotensin II (AT<sub>1</sub>)-receptorerna resulterar i öknings i plasma-reninnivåer och angiotensin I- och II-koncentrationer och en viss minskning av plasmakoncentrationerna av aldosteron.

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

Efter dosering en gång dagligen till patienter med hypotoni, ger olmesartanmedoxomil en effektiv och jämn blodtrycksänkning under dosintervallet på 24-timmar. Dosering en gång dagligen gav samma blodtryckssänkning som dosering två gånger dagligen med samma totala dagliga dos.

Vid kontinuerlig behandling uppnås maximal blodtryckssänkning senast 8 veckor efter behandlingsstart, även om en betydande del av den blodtryckssänkande effekten redan observerats efter 2 veckors behandling.

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

ROADMAP-studien (*Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) med 4 447 patienter med typ 2-diabetes, normoalbuminuri och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, undersökte om behandling med olmesartan kunde fördröja starten av mikroalbuminuri. Under en uppföljningstid på 3,2 år i median fick patienter antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel, förutom ACE-hämmare eller ARB.

Studien visade en signifikant riskreduktion i tid till förekomst av mikroalbuminuri, till fördel för olmesartan för den primära endpointen. Efter justering för skillnader i blodtryck var denna riskreduktion inte längre statistiskt signifikant. 8,2 % (178 av 2 160) av patienterna i olmesartangruppen och 9,8 % (210 av 2 139) i placebogruppen utvecklade mikroalbuminuri.

Kardiovaskulära händelser uppträdde hos 96 patienter (4,3 %) med olmesartan och 94 patienter (4,2 %) med placebo för sekundära endpoints. Incidensen av kardiovaskulär mortalitet var högre med olmesartan jämfört med placebo (15 patienter (0,7 %) mot 3 patienter (0,1 %)), trots samma frekvenser av icke-fatal stroke (14 patienter (0,6 %) mot 8 patienter (0,4 %)), icke-fatal hjärtinfarkt (17 patienter (0,8 %) mot 26 patienter (1,2 %)) och icke-kardiovaskulär mortalitet (11 patienter (0,5 %) mot 12 patienter (0,5 %)). Totalmortaliteten för olmesartan var numeriskt förhöjd (26 patienter (1,2 %) mot 15 patienter (0,7 %)), huvudsakligen som en följd av ett ökat antal fatala kardiovaskulära händelser.

ORIENT-studien (*Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy*) undersökte effekterna av olmesartan på njur- och kardiovaskulära utfall hos 577 randomiserade japanska och kinesiska typ 2-diabetespatienter med manifest nefropati. Under en

uppföljningsperiod på 3,1 år i median fick patienterna antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel inklusive ACE-hämmare.

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

Amlodipin (aktiv substans i Sevikar)

Amlodipinkomponenten i Sevikar är en kalciumkanalblockare som hämmar de transmembrana inflödet av kalciumjoner genom spänningsberoende kanaler av L-typen in i hjärt- och glattmuskulatur. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. Amlodipin är relativt kärlektiv med en större effekt på vaskulära glattmuskulceller än på hjärtmuskulceller. Den antihypertensiva effekten av amlodipin härrör från en direkt avslappande effekt på arteriell glattmuskel vilket leder till en sänkning av perifert motstånd och därmed blodtryck.

Hos hypertensiva patienter orsakar amlodipin en dosberoende, långvarig sänkning i arteriellt blodtryck. Det har inte funnits några tecken på hypotoni vid första dosen, takyfyaxi vid långvarig behandling eller vid återkommande hypertoni efter plötsligt behandlingsavbrott.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni ger amlodipin en effektiv sänkning av blodtrycket i liggande, sittande och stående position. Kronisk användning av amlodipin är inte förknippat med signifikanta förändringar i hjärtfrekvens eller katecholaminhalter i plasma. Hos hypertoni-patienter med normal njurfunktion sänker terapeutiska doser av amlodipin kärlnotståndet i njurarna och ökar glomerulär filtreringshastighet och effektiv plasmagenomströmning i njurarna utan att ändra filtreringsfraktion eller proteinuri.

Hemodynamiska studier med patienter med hjärtsvikt och kliniska studier baserade på belastningstester med patienter med hjärtsvikt av NYHA klass II-IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och kliniska tecken och symptom.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA klass III-IV behandlade med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitet-mordibitetrisk hos patienter med hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin med patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV utan kliniska symptom eller objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem trots att det inte fanns någon signifikant skillnad i incidensen av förvärrad hjärtsvikt jämfört med placebo.

Behandling för att förebygga hjärtattack-studie (ALLHAT)

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ”*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) utfördes för att jämföra nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första behandlingsval jämfört med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni. Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst en ytterligare riskfaktor för kranskärslsjukdom innefattande tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före



studiedeltagandet) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärslssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), nuvarande cigarettrökning (21,9 %). Primär endpoint var sammansatt av fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Det fanns ingen signifikant skillnad i primär endpoint mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: relativ risk (RR) var 0,98 95 % KI (0,90–1,07) p = 0,65. Bland sekundära endpoints var incidensen hjärtsvikt (en komponent i sammansatt kardiovaskulär endpoint) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25–1,52] p < 0,001). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling (RR 0,96 95 % KI [0,89–1,02] p = 0,20).

#### Övrig information

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone och i kombination med Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) och VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) har undersökt kombinerad användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som utfördes med patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för organskada i slutskedet. VA NEPHRON-D var en studie med patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant positiv effekt på renala och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Resultaten är också relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare p.g.a. att dessa har liknande farmakodynamiska egenskaper. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Sevikar

Efter oral administrering av Sevikar uppnås maximala plasmakoncentrationer av olmesartan och amlodipin vid 1,5-2 timmar respektive 6-8 timmar. Hastigheten och absorptionsgraden av de två aktiva substanserna i Sevikar motsvarar hastigheten och absorptionsgraden efter intag av de två komponenterna som separata tabletter. Mat påverkar inte biotillgängligheten av olmesartan och amlodipin i Sevikar.

### Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Sevikar)

#### Absorption och distribution

Olmesartanmedoxomil är ett ”prodrug”. Det ombildas snabbt till den farmakologisk aktiva metaboliten, olmesartan, av esteraser i tarmslemhinnan och i portvenblod under absorption från mag-tarmkanalen.

Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidokedjedel av medoxomil har påvisats i plasma eller excrement. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för olmesartan i tablettform var 25,6 %.

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

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

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

Olmesartan är i hög grad bundet till plasmaprotein (99,7 %), men potentialen för kliniskt signifikanta förskjutningsinteraktioner i proteinbindning mellan olmesartan och andra starkt bundna läkemedel som administreras samtidigt är låg (vilket bekräftades genom avsaknad av kliniskt signifikant interaktion mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av olmesartan till blodkroppar är försumbar. Genomsnittlig distributionsvolym efter intravenös dosering är låg (16-29 liter).

#### Metabolism och eliminering

Total plasma clearance var vanligtvis 1,3 liter/timme (CV, 19 %) och relativt långsam jämfört med blodgenomströmningen i levern (ca 90 liter/timme). Efter en oral enkeldos med  $^{14}\text{C}$ -märkt olmesartanmedoxomil blev 10-16 % av den administrerade radioaktiviteten utsöndrad i urinen (huvuddelen inom 24 timmar efter dosadministrering). Den återstående delen av radioaktiviteten utvanns i faeces. Baserat på en biotillgänglighet på 25,6 % kan det beräknas att absorberad olmesartan utsöndras både genom utsöndring via njurarna (ca 40 %) och utsöndring via galla o lever (ca 60 %). All återvunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan betydande metabolit detekterades. Den enterohepatiska återcirkuleringen av olmesartan är minimal. Eftersom en stor andel av olmesartan utsöndras via galla är användning till patienter med gallobstruktion kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Olmesartans terminala halveringstid varierade mellan 10 och 15 timmar efter upprepad oral dosering. ”Steady state” uppnåddes efter de första få doserna och ingen ackumulering var tydlig efter 14 dagars upprepad dosering. Njurclearance var ca 0,5-0,7 liter/timme och oberoende av dosen.

#### Läkemedelsinteraktioner

Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:

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

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

Amlodipin (aktiv substans i Sevikar)

#### Absorption och distribution

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64-80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. In vitro-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaprotein.

Absorptionen av amlodipin påverkas inte av samtidigt intag av mat.

#### Metabolism/eliminering

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar vilket möjliggör administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av

moderssubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Olmesartanmedoxomil och amlodipin (aktiva substanser i Sevikar)

Speciella populationer

Pediatrik population (under 18 år):

Inga farmakokinetiska data från barn finns tillgängliga.

*Äldre (65 år och äldre):*

Hos hypertensiva patienter ökade olmesartans AUC vid "steady state" med ca 35 % hos äldre (65-75 år) och ca 44 % hos mycket äldre ( $\geq 75$  år) jämfört med den yngre åldersgruppen (se avsnitt 4.2). Detta kan vara delvis eller helt anknutet till en genomsnittlig nedsatt njurfunktion i denna patientgrupp. Den rekommenderade dosen hos äldre är dock densamma, men försiktighet bör iaktas vid ökning av dosen.

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre individer. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökat AUC och halveringstid hos äldre personer. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen i denna studie (se avsnitt 4.4).

*Nedsatt njurfunktion:*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade olmesartans AUC vid "steady state" med 62 %, 82 % och 179 % hos patienter med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontroller (se avsnitt 4.2, 4.4).

Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning till inaktiva metaboliter. Tio procent av substansen utsöndras oförändrad i urin. Förändringar i amlodipins plasmakoncentration är inte korrelerade med graden av nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter kan amlodipin administreras enligt normal dosering. Amlodipin är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Efter en oral engångsadministrering var AUC-värdena för olmesartan 6 % och 65 % högre hos patienter med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion, än hos motsvarande friska kontroller. Olmesartans obundna fraktion 2 timmar efter dosering hos friska försökspersoner, hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, var 0,26 %, 0,34 % respektive 0,41 %. Efter upprepad dosering till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var genomsnittligt AUC för olmesartan återigen ca 65 % högre än motsvarande friska kontroller. Genomsnittliga  $C_{max}$ -värden för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4).

Mycket begränsade kliniska data finns tillgängliga för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40-60 % (se avsnitt 4.2, 4.4).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på toxicitetsprofilen för varje substans förväntas ingen ökning av biverkningar för kombinationen eftersom varje substans har olika målorgan, dvs. njurarna för olmesartanmedoxomil och hjärtat för amlodipin.

I en 3-månaders toxicitetsstudie med upprepad dos av oralt administrerad olmesartanmedoxomil/amlodipin i kombination hos rått observerades följande: minskningar i röda blodkroppsp parametrar samt njurförändringar, vilka båda kan induceras av olmesartanmedoxomil

komponenten, förändringar i tarm (luminal dilatation och diffus slemhinneförtjockning av ileum och kolon), binjurar (hypertrofi i glomerulära kortikala cellerna och vakuolering av de fascikala kortikala cellerna) och hypertrofi av kanalerna i bröstkörtlarna som kan induceras av amlodipinkomponenten. Dessa förändringar varken förstärkte något av den tidigare rapporterade och existerande toxiciteten hos de enskilda komponenterna eller inducerade någon ny toxicitet, och inga toxikologiska synergieffekter observerades.

#### Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Sevikar)

I kroniska toxicitetsstudier hos råttor och hundar visade olmesartanmedoxomil liknande effekter som för andra AT<sub>1</sub>-receptorantagonister och ACE-hämmare: ökat blodurea (BUN) och kreatinin, minskad hjärtsvikt, minskning av röda blodkroppar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), histologiska indikationer på njurskador (regenerativa skador i njurepitelet, förtjockning av basalmembranet, dilatation av tubuli). Dessa biverkningar orsakade av den farmakologiska verkan av olmesartanmedoxomil har också förekommit i prekliniska studier med andra AT<sub>1</sub>-receptorantagonister och ACE-hämmare, och kan minskas vid samtidig oral administrering av natriumklorid. Hos båda arterna observerades ökad plasma-reninaktivitet och hypertrofi/hyperplasi i juxtaglomerulära celler i njurarna. Dessa förändringar, som är vanliga effekter hos gruppen ACE-hämmare och andra AT<sub>1</sub>-receptorantagonister, verkar inte ha någon klinisk relevans.

Liksom andra AT<sub>1</sub>-receptorantagonister visade sig olmesartanmedoxomil öka incidensen av kromosombrott i cellkulturer *in vitro*. Inga relevanta effekter observerades i flera *in vivo* studier med olmesartanmedoxomil vid mycket höga orala doser upp till 2 000 mg/kg. Samlade data från omfattande genotoxicitetstester tyder på att det är mycket osannolikt att olmesartan är genotoxiskt under kliniska användningsförhållanden.

Olmesartanmedoxomil var inte karcinogent hos råttor i en 2-årig studie eller hos möss när de testades i två 6-månaders karcinogenicitetsstudier med transgena modeller.

I reproduktionsstudier hos råttor påverkade inte olmesartanmedoxomil fertiliteten och det fanns inga tecken på teratogena effekter. Som för andra angiotensin II-antagonister minskade överlevnaden av avkomma efter exponering för olmesartanmedoxomil, och njurbäckendilatation sågs efter exponering av hondjur sent i dräktighetsperioden och i den digivande perioden. I likhet med andra antihypertensiva medel visades att olmesartanmedoxomil var mer toxisk hos dräktiga kaniner än hos dräktiga råttor, men det fanns inga tecken på fostertoxisk effekt.

#### Amlodipin (aktiv substans i Sevikar)

##### Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

##### Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbar med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

##### Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Stärkelse, pregelatiniserad majs

Silicifierad mikrokristallin cellulosa (mikrokristallin cellulosa med kolloidal kiseldioxid)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Talk

Titandioxid (E171)

Järnoxid, gul (E172) (endast Sevikar 40 mg/5 mg och 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter)

Järnoxid, röd (E172) (endast Sevikar 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/aluminium/PVC/aluminium blisterförpackning.

Förpackningar med 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 och 10 x 30 filmdragerade tabletter.

Förpackningar med perforerade endosblister med 10, 50 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>**

Inga särskilda anvisningar

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 München

Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sevikar 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter: 24129

Sevikar 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter: 24130

Sevikar 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter: 24131

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

11.02.2009/12.7.2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.07.2022