

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sevikar 20 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur.

Sevikar 40 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur.

Sevikar 40 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Sevikar 20 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla af Sevikar inniheldur 20 mg af olmesartanmedoxomili og 5 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesýlat).

Sevikar 40 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla af Sevikar inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili og 5 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesýlat).

Sevikar 40 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver filmuhúðuð tafla af Sevikar inniheldur 40 mg af olmesartanmedoxomili og 10 mg af amlódipíni (sem amlódipínbesýlat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Sevikar 20 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur:

Hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar 6 mm töflur merktar með C73 á annarri hliðinni.

Sevikar 40 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur:

Rjómalitar, kringlóttar, filmuhúðaðar 8 mm töflur merktar með C75 á annarri hliðinni.

Sevikar 40 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur:

Rauðbrúnar, kringlóttar, filmuhúðaðar 8 mm töflur merktar með C77 á annarri hliðinni

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension).

Sevikar er ætlað fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með olmesartanmedoxomili eða amlódipíni einu sér (sjá kafla 4.2 og kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af Sevikar er 1 tafla á dag.

Sevikar 20 mg/5 mg má nota hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með 20 mg af olmesartanmedoxomili eða 5 mg af amlódipíni einu sér.

Sevikar 40 mg/5 mg má nota hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með Sevikar 20 mg/5 mg.

Sevikar 40 mg/10 mg má nota hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafa náð nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með Sevikar 40 mg/5 mg.

Ráðlagt er að aðlaga skammta hvors virks efnis fyrir sig áður en meðferð er hafin með föstu samsetningunni. Íhuga má að skipta beint af einlyfjameðferð yfir á föstu samsetninguna þegar það er klínískt viðeigandi.

Sjúklingar sem fá olmesartanmedoxomil og amlódipín í sitt hvorri töflunni geta skipt yfir á Sevikar í sömu skömmtum, til þæginda.

Sevikar má taka með eða án fæðu.

Aldraðir (65 ára eða eldri)

Almennt er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum, en gæta skal varúðar við skammtaaukningu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ef þörf er á að hækka skammta upp í hámarksskammtinn 40 mg á dag af olmesartanmedoxomili, skal fylgjast nákvæmlega með blóðþrýstingi.

Skert nýrnastarfsemi

Hámarksskammtur hjá sjúklingum með væga eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 20 - 60 ml/mín.) er 20 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag, þar sem takmörkuð reynsla er af notkun hærri skammta hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er ráðlagt að nota Sevikar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.) (sjá kafla 4.4, 5.2).

Ráðlagt er að fylgjast með þéttni kalíums og kreatíníns hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Sevikar hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4, 5.2).

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi er 10 mg af olmesartanmedoxomili einu sinni á dag og hámarksskammtur á ekki að fara yfir 20 mg einu sinni á dag. Nákvæmt eftirlit með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem nota þvagræsilyf og/eða önnur blóðþrýstinglækkandi lyf. Engin reynsla er af notkun olmesartanmedoxomils hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Eins og á við um alla kalsíumhemla, er helmingunartími amlódipíns lengdur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og ráðleggingar um skömmtun liggja ekki fyrir. Því skal gæta varúðar við notkun Sevikar hjá þessum sjúklingum. Lyfjahvörf amlódipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Notkun amlódipíns skal hefja með lægsta skammti og hækka hann smám saman hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota Sevikar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Sevikar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf:

Töflunni skal kyngja með nægilegu magni af vökva (t.d. einu glasi af vatni).

Töfluna skal ekki tyggja og hana skal taka á sama tíma dag hvern.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku innihaldsefnunum, tvíhýdrópýridínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi og gallteppa (sjá kafla 5.2).

Ekki má nota Sevikar samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Vegna amlódipín þáttarins má heldur ekki nota Sevikar hjá sjúklingum með:

- alvarlegan lágþrýsting.
- lost (þ.m.t. hjartalost).
- hindrun á útflæði vinstra hvolfs (t.d. ósæðarþröng á háu stigi)
- óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með skert blóðrúmmál eða natríumskort:

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir kröftuga þvagræsimeðferð, saltskert fæði, niðurgang eða uppköst, getur komið fram lágþrýstingur með einkennum, einkum eftir fyrsta skammtinn. Ráðlagt er að leiðrétta slíkt ástand áður en byrjað er að nota Sevikar eða viðhafa nákvæmt lækningseftirlit við upphaf meðferðar.

Aðrir sjúkdómar þar sem renín-angiótensín-aldósterónkerfið er örvað:

Hjá sjúklingum þar sem æðaviðnám (vascular tone) og nýrnastarfsemi eru aðallega háð virkni renín-angiótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.á m. nýrnaslagæðaþrengsli), hefur meðferð með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á þetta kerfi, svo sem angiótensín II viðtakablokkum, verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða, mjög sjaldan, bráðri nýrnabilun.

Nýrnaæðaháþrýstingur:

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi þegar sjúklingar með þrengingu í báðum nýrnaslagæðum eða þrengingu í nýrnaslagæð hjá þeim sem eru með eitt starfhæft nýra eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla:

Þegar Sevikar er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er mælt með reglulegu eftirliti með þéttni kalíums og kreatíníns í sermi. Notkun Sevikar er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $< 20 \text{ ml/mín.}$) (sjá kafla 4.2, 5.2). Engin reynsla er af notkun Sevikar hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu eða sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (þ.e. kreatínínúthreinsun $< 12 \text{ ml/mín.}$).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu:

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi:

Útsetning fyrir amlóðipíni og olmesartanmedoxomili eykst hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun Sevíkar hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Skammturinn af olmesartanmedoxomili eiga ekki að fara yfir 20 mg hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu (sjá kafla 4.2). Hefja skal notkun amlóðipíns í neðri mörkum skammtabilsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og gæta varúðar bæði þegar meðferð er hafin og þegar skammtar eru hækkaðir. Ekki má nota Sevíkar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Blóðkalíumhækkun:

Eins og á við um aðra angíótensín II viðtakablokka og ACE-hemla, getur blóðkalíumhækkun komið fram meðan á meðferð stendur, einkum ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi og/eða hjartabilun (sjá kafla 4.5). Ráðlagt er að fylgjast nákvæmlega með þéttni kalíums í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltlíkis sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.) og fylgjast reglulega með kalíumþéttni.

Lítíum:

Eins og á við um aðra angíótensín II viðtakablokka er ekki mælt með samhliðanotkun Sevíkar og lítíums (sjá kafla 4.5).

Ósæðar- eða míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu:

Vegna amlóðipínsins í Sevíkar og eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Frumkomið aldósterónheilkenni (primary aldosteronism):

Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni svara almennt ekki blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka sem hemlar á renín-angíótensínkerfið. Því er ekki mælt með notkun Sevíkar hjá slíkum sjúklingum.

Hjartabilun:

Vegna hindrunar á renín-angíótensín-aldósterón kerfið, má búast við breytingum á nýrnastarfsemi hjá næmum einstaklingum. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, með nýrnastarfsemi sem getur verið háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins, hefur meðferð með angíótensínumbreytandi ensímhemlum (ACE-hemlum) og angíótensínviðtakablokkum tengst þvaggþurrð og/eða framsækinni blóðnituraukningu og (mjög sjaldan) bráðri nýrnabilun og/eða dauða.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með hjartabilun. Í langtímarannsókn með samanburði við lyfleysu með amlóðipíni hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA-flokki III og IV) var tíðni lungnabjúgs hærrí hjá sjúklingum sem fengu amlóðipín en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, eins og amlóðipíns í Sevíkar, hjá sjúklingum með hjartabilun, þar sem þeir geta aukið hættuna á hjarta og æðasjúkdómum í framtíðinni og hækkað dánartíðni.

Garnakvilli er líkist fituskitu:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum langvinnum niðurgangi, ásamt verulegu þyngdartapi hjá sjúklingum sem nota olmesartan, nokkrum mánuðum til árum eftir að notkun lyfsins er hafin, hugsanlega vegna síðbúinna, staðbundinna ofnæmisviðbragða. Í vefjasýnum úr görnum sjúklinga sást oft toturýrnum. Ef sjúklingur fær þessi einkenni meðan á meðferð með olmesartani stendur og ef ekki er um að ræða aðrar greinilegar orsakir skal strax hætta meðferð með olmesartani og ekki hefja hana að nýju. Ef niðurgangurinn lagast ekki í vikunni eftir að meðferð er hætt, skal íhuga að leita ráða hjá sérfræðingi (t.d. meltingarfærasérfræðingi).

Mismunur milli kynþátta:

Eins og á við um alla aðra angíótensín II blokka, eru blóðþrýstingslækkandi áhrif olmesartanmedoxomils nokkru minni hjá sjúklingum sem eru svartir á hörund en öðrum sjúklingum, hugsanlega vegna þess að lág reníngildi eru algengari hjá háþrýstingssjúklingum sem eru svartir á hörund.

Aldraðir:

Gæta skal varúðar við hækkun skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Meðganga:

Ekki skal hefja notkun angíótensín II blokka á meðgöngu. Nema áframhaldandi notkun angíótensín II blokka sé talin bráðnaðsýnleg, á að skipta yfir í meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem sýnt hefur verið fram á að megi nota á meðgöngu, hjá sjúklingum sem áætla þungum. Þegar þungun er staðfest, skal strax hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja aðra meðferð ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Annað:

Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, getur veruleg blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta eða blóðþurrðarsjúkdóma í heila valdið hjartadrepri eða heilablóðfalli.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanlegar milliverkanir er tengjast samsetta lyfinu Sevíkar.

Hafa ber í huga við samhliðanotkun

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sevíkar gætu aukist við samhliðanotkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. alfablokka, þvagræsilyfja).

Hugsanlegar milliverkanir tengdar olmesartanmedoxomil þætti Sevíkar:

Samhliðanotkun sem er ekki ráðlögð:

ACE-hemlar, angíótensín II viðtakablokkar eða aliskiren:

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem hafa áhrif á kalíumbéttni:

Samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltlíkis sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (t.d. heparín, ACE-hemlar) gæti valdið kalíumhækkun í sermi (sjá kafla 4.4). Ef ávísað hefur verið lyfjum sem hafa áhrif á kalíumbéttni samhliða Sevikar, er eftirlit með þéttni kalíums í sermi ráðlagt.

Lítíum:

Greint hefur verið frá afturkræfri hækkun á þéttni lítíums í sermi og eituráhrifum við samhliðanotkun lítíums og angíótensínumbreytandi ensímhemla og mjög sjaldan angíótensín II blokka. Samhliðanotkun Sevikar og lítíums er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef samhliðanotkun Sevikar og lítíums reynist nauðsynleg er mælt með nákvæmu eftirliti með þéttni lítíums í sermi.

Samhliðanotkun sem krefst varúðar

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) m.a. sértækir COX-2 hemlar, acetýlsalicýlsýra (> 3 g/dag) og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf:

Þegar angíótensín II blokkar eru gefnir samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, geta blóðþrýstingslækkandi áhrifin skerst. Ennfremur getur samhliðanotkun angíótensín II blokka og bólgueyðandi gigtarlyfja aukið hættu á skerðingu á nýrnastarfsemi og getur valdið aukningu kalíums í sermi. Því er eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt í upphafi slíkrar samhliðameðferðar, auk viðeigandi vökvainntöku hjá sjúklingnum.

Gallsýrubindandi lyf, kólesevelam:

Samhliðagjöf gallsýrubindandi lyfsins kólesevelamhýdróklóríðs minnkar altæka útsetningu og hámarks plasmabéttni olmesartans og styttrir $t_{1/2}$. Gjöf olmesartanmedoxomils a.m.k. 4 klst. á undan kólesevelami minnkaði áhrif milliverkunar lyfjanna. Íhuga á gjöf olmesartanmedoxomils a.m.k. 4 klst. áður en skammtur af kólesevelamhýdróklóríði er gefinn (sjá kafla 5.2).

Viðbótarupplýsingar

Eftir meðferð með sýrubindandi lyfi (ál- magnesíumhýdroxíði), hefur komið fram væg skerðing á frásogi olmesartans.

Olmesartanmedoxomil hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif warfaríns eða lyfjahvörf digoxíns. Samhliðagjöf olmesartanmedoxomils og pravastatíns hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf lyfjanna hjá heilbrigðum einstaklingum.

Olmesartan hafði engin hindrandi áhrif af klínískri þýðingu á cýtókróm P450 ensímin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 hjá mönnum *in vitro* og hafði engin eða lágmarks örvandi áhrif á cýtókróm P450 virkni hjá rottum. Ekki er gert ráð fyrir neinum milliverkunum af klínískri þýðingu á milli olmesartans og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli ofangreindra cýtókróm P450 ensíma.

Hugsanlegar milliverkanir tengdar amlódipín þætti Sevikar

Áhrif annarra lyfja á amlódipín

CYP3A4 hemlar:

Notkun amlódipíns samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsíní eða klaritrómýsíní, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlódipíní marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Aukin hætta er á lágþrýstingi. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sjúklingum og nauðsynlegt getur verið að breyta skammtastærðum.

CYP3A4 virkjar:

Við samhliðagjöf með þekktum CYP3A4 virkjum, getur plasmabéttni amlodipíns verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliðagjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rífampicíní, hypericum perforatum (Jóhannesarjurt)).

Ekki er ráðlagt að taka amlódipín samtímis neyslu greipaldins eða greipaldinsafa þar sem aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum og leitt til aukinna blóðþrýstingslækkandi áhrifa.

Dantrolen (innrennsli): Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímisgjöf kalsíumgangaloka svo sem amlódipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Áhrif amlódipíns á önnur lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlódipíns bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Amlódipín hafði ekki áhrif á lyfjahlöndur atorvastatíns, digoxíns eða warfaríns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

Simvastatín: Samhliðagjöf endurtekinna 10 mg skammta af amlódipíni og 80 mg skammta af simvastatíni jók útsetningu fyrir simvastatíni um 77% samanborið við gjöf simvastatíns eins sér. Takmarka skal skammta af simvastatíni við 20 mg á dag hjá sjúklingum sem taka amlódipín.

Takrólímus: Hætta er á aukinni þéttni takrólímus í blóði við gjöf samhliða amlódipíni. Til að forðast eitruverkanir takrólímus er nauðsynlegt að hafa eftirlit með þéttni takrólímus í blóði við gjöf amlódipíns hjá sjúklingi sem er í meðferð með takrólímus og aðlaga skammta af takrólímus eftir því sem við á.

mTOR-hemlar (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR-hemlar svo sem sírólímus, temsírólímus, og everólímus eru hvarfefni CYP3A. Amlódipín er vægur CYP3A-hemill. Samhliðanotkun mTOR-hemla og amlódipíns getur aukið útsetningu mTOR-hemla.

Cyklósporín: Í framskyggnri rannsókn hjá nýrnaþegum kom fram að meðaltali 40% hækkun á lægstu þéttni cyklósporíns við notkun samhliða amlódipíni. Gjöf Sevíkar samhliða cyklósporíni getur aukið útsetningu fyrir cyklósporíni. Hafa skal eftirlit með lægstu þéttni cyklósporíns við samhliðanotkun og minnka skammta af cyklósporíni eftir þörfum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga (sjá kafla 4.3)

Engin gögn liggja fyrir varðandi notkun Sevíkar hjá þunguðum sjúklingum. Dýrarannsóknir á eitruverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar.

Olmesartanmedoxomil (virkt innihaldsefni Sevíkar)

Notkun angíótensín II blokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II blokka á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn varðandi hættu á vansköpunarvaldandi áhrifum eftir útsetningu fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afgerandi; hins vegar er ekki hægt að útiloka svölitið aukna áhættu. Þar sem engar faraldsfræðilegar samanburðarrannsóknir liggja fyrir varðandi hættu af notkun angíótensín II blokka, gæti slík hætta verið til staðar í þessum lyfjaflokki. Sjúklingar sem áætla þungun eiga því að skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð, sem sýnt hefur verið fram á að nota megi á meðgöngu, nema áframhaldandi notkun angíótensín viðtakablokka sé talin bráðnauðsynleg. Þegar þungun er staðfest, skal strax hætta notkun angíótensín II blokka og, ef við á, hefja aðra meðferð.

Vitað er að útsetning við meðferð með angíótensín II blokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur eiturverkunum á fóstur hjá mönnum (skert nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, seinkun á beinmyndun í höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Ef útsetning hefur orðið fyrir angíótensín II blokka á öðrum þriðjungi meðgöngu, eða seinna, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu ráðlögð. Fylgjast þarf með lágþrýstingi hjá ungbörnum mæðra sem tekið hafa angíótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Amlóðipín (virkt innihaldsefni Sevikar)

Gögn frá takmörkuðum fjölda þungana þar sem útsetning varð benda ekki til að amlóðipín eða aðrir kalsíumviðtakahemlar hafi skaðleg áhrif á heilsu fóstursins. Hins vegar gæti verið hættu á að fæðing dragist á langinn.

Notkun Sevikar er því ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og annar og síðasti þriðjungur meðgöngu er frábending gegn notkun þess (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Olmesartan er skilið út í mjólk hjá rottum. Hins vegar er ekki vitað hvort olmesartan skilst út í brjóstamjólk.

Amlóðipín skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólk hefur verið áætlað að liggja á millifjórðungsbilinu 3 – 7%, að hámarki 15%. Áhrif amlóðipíns á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Notkun Sevikar er ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf og önnur meðferð, þar sem öryggi notkunar samhliða brjóstagjöf er betur þekkt, er æskilegri, einkum við brjóstagjöf nýbura eða fyrirbura.

Frjósemi

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfrumna hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlóðipíns á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sevikar getur haft óveruleg eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl, höfuðverkur, ógleði eða þreyta geta stöku sinnum komið fram hjá sjúklingum sem eru í meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum, sem getur skert viðbragðshæfni. Gæta skal varúðar, einkum við upphaf meðferðar

4.8 Aukaverkanir

Sevikar:

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá við meðferð með Sevikar eru þjúgur í útlimum (11,3%), höfuðverkur (5,3%) og sundl (4,5%).

Upplýsingar um aukaverkanir vegna Sevikar í klínískum samanburðarrannsóknum, rannsóknum á öryggi eftir að lyfið kom á markað og samkvæmt aukaverkanatilkynningum eru teknar saman í töflunni hér fyrir neðan, svo og aukaverkanir vegna virku efnanna olmesartanmedoxomils og amlóðipíns samkvæmt þekktu aukaverkanamynstri þessara efna.

Eftirfarandi tíðniflokkun hefur verið notuð við sundurliðun aukaverkana

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

MedDra líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni		
		Olmesartan/amlódípín samsetning	Olmesartan	Amlódípín
Blóð og eitlar	Hvítfrumnafæð			Koma örsjaldan fyrir
	Blóðflagnafæð		Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Önæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð/lyfjaofnæmi	Mjög sjaldgæfar		Koma örsjaldan fyrir
	Bráðaofnæmi		Sjaldgæfar	
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun			Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumhækkun	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Hækkun þríglýseríða		Algengar	
	Þvagsýrudreyri		Algengar	
Geðræn vandamál	Rugl			Mjög sjaldgæfar
	Þunglyndi			Sjaldgæfar
	Svefnleysi			Sjaldgæfar
	Píringur			Sjaldgæfar
	Minnkuð kynhvöt	Sjaldgæfar		
	Skapbreytingar (þ.m.t. kvíði)			Sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Algengar	Algengar	Algengar
	Breytt bragðskyn			Sjaldgæfar
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	Algengar (einkum í upphafi meðferðar)
	Ofstæling			Koma örsjaldan fyrir
	Snertiskinsminnkun	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar		
	Náladofi	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
	Úttaugakvilli			Koma örsjaldan fyrir
	Réttstöðusundl	Sjaldgæfar		
	Svefntruflanir			Sjaldgæfar
	Svefnþrunging			Algengar
	Yfirlið	Mjög sjaldgæfar		Sjaldgæfar
	Skjálfti			Sjaldgæfar
	Útanstrýturöskun (extrapyramidal disorder)			Tíðni ekki þekkt
	Augu	Sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni)		

Eyru og vöfundarhús	Eyrnasuð			Sjaldgæfar
	Svimi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
Hjarta	Hjartaöng		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar (þ.m.t. versnun hjartaangar)
	Hjartsláttartruflanir (þ.m.t. hægláttur, sleglahraðtaktur og gáttatif)			Sjaldgæfar
	Hjartadrep			Koma örsjaldan fyrir
	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar		Algengar
	Hraðtaktur	Sjaldgæfar		
Æðar	Lágbrýstingur	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Réttstöðulágbrýstingur	Sjaldgæfar		
	Andlitsroði	Mjög sjaldgæfar		Algengar
	Æðabólga			Koma örsjaldan fyrir
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Berkjubólga		Algengar	
	Hósti	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
	Mæði	Sjaldgæfar		Algengar
	Kokbólga		Algengar	
	Nefslímubólga		Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur		Algengar	Algengar
	Breytingar á hægðum (þ.m.t. niðurgangur og hægðatregða)			Algengar
	Hægðatregða	Sjaldgæfar		
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Algengar	
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
	Meltingartruflanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Magabólga			Koma örsjaldan fyrir
	Maga- og garnabólga		Algengar	
	Ofvöxtur í tannholdi			Koma örsjaldan fyrir
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
	Brisbólga			Koma örsjaldan fyrir
	Verkur ofarlega í kvið	Sjaldgæfar		
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Garnakvilli er líkist fituskitu (sjá kafla 4.4)		Koma örsjaldan fyrir	

Lifur og gall	Hækkun lifrarensíma		Algengar	Koma örsjaldan fyrir (aðallega vegna gallteppu)
	Lifrabólga			Koma örsjaldan fyrir
	Gula			Koma örsjaldan fyrir
	Sjálfsnæmislifrabólga*		Tíðni ekki þekkt	
Húð og undirhúð	Hárlos			Sjaldgæfar
	Ofsabjúgur		Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
	Ofnæmishúðbólga		Sjaldgæfar	
	Regnbogarodásótt			Koma örsjaldan fyrir
	Útþot		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Skinndeflagningsbólga			Koma örsjaldan fyrir
	Ofsviti			Sjaldgæfar
	Ljósnaemi			Koma örsjaldan fyrir
	Kláði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Purpuri			Sjaldgæfar
	Quinckes bjúgur			Koma örsjaldan fyrir
	Útbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Upplitun á húð			Sjaldgæfar
	Stevens-Johnson heilkenni			Koma örsjaldan fyrir
	Eitrunardreplos húðþekju			Tíðni ekki þekkt
	Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	Þroti á ökklum			Algengar
	Liðverkur			Sjaldgæfar
	Liðbólga		Algengar	
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
	Vöðvakrampi	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Algengar
	Vöðvaverkur		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Verkur í útlím	Sjaldgæfar		
	Beinverkur		Algengar	

Nýru og þvagfæri	Bráð nýrnabilun		Mjög sjaldgæfar	
	Blóð í þvagi		Algengar	
	Aukin þvaglátstíðni			Sjaldgæfar
	Þvaglátstruflanir			Sjaldgæfar
	Næturlþvaglát			Sjaldgæfar
	Óeðlilega tíð þvaglát	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi		Mjög sjaldgæfar	
	Þvagfærasýkingar		Algengar	
Æxlunarfæri og brjóst	Stinningarvandamál/getuleysi	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
	Brjóstastækkun hjá körlum			Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Máttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
	Brjóstverkur		Algengar	Sjaldgæfar
	Bjúgur í andliti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
	Þreyta	Algengar	Algengar	Algengar
	Inflúensulík einkenni		Algengar	
	Svefnhöfgi		Mjög sjaldgæfar	
	Lasleiki		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Bjúgur	Algengar		Mjög algengar
	Verkur		Algengar	Sjaldgæfar
	Bjúgur á útlimum	Algengar	Algengar	
Potbjúgur	Algengar			
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun kreatíníns í blóði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
	Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði		Algengar	
	Blóðkalíumlækkun	Sjaldgæfar		
	Hækkun þvagefnis í blóði		Algengar	
	Hækkun þvagsýru í blóði	Sjaldgæfar		
	Hækkun gamma glútamýltransferasa	Sjaldgæfar		
	Þyngdartap			Sjaldgæfar
Þyngdaraukning			Sjaldgæfar	

*Tilkynnt hefur verið um tilvik sjálfsnæmislifrarbólgu, sem hefur legið í dvala (latency) í nokkra mánuði til nokkurra ára, og gekk til baka þegar meðferð með olmesartani var hætt.

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá rákvöðvalýsu, í tímabundnu samhengi við töku angíótensín II viðtakablokka. Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome) hjá sjúklingum í meðferð með amlóðipíni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni:

Engin reynsla er af ofskömmtun með Sevikar. Líklegustu áhrif olmesartanmedoxomil ofskömmtunar eru lágþrýstingur og hraðtaktur, hægláttur gæti komið fram við utansemjuörvun (vagal). Búast má við að amlóðipín ofskömmtun leiði til verulegar útæðavíkkunar ásamt greinilegum lágþrýstingi og hugsanlega viðbragðshraðtakti. Greint hefur verið frá greinilegum og hugsanlega langvinnum lágþrýstingi allt að og ásamt losti sem leiddi til dauða.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá lungnabjúg, ekki af völdum hjartakvilla, vegna ofskömmtunar amlóðipíns, sem getur komið seint fram (24-48 klst. eftir inntöku) og kallað á öndunaraðstoð. Snemmbærar endurlífgunaraðgerðir (þ.m.t. ofhleðsla vökva) til að viðhalda blóðflæði og hjartaafköstum geta verið orsakavaldar.

Meðferð:

Ef stutt er frá inntöku má íhuga magaskolun. Gjöf lyfjakola, strax eða allt að 2 klst. eftir töku amlóðipíns hefur reynst draga verulega úr frásogi amlóðipíns hjá heilbrigðum einstaklingum.

Lágþrýstingur af klínískri þýðingu vegna Sevikar ofskömmtunar krefst virks stuðnings við hjarta og æðakerfi, þ.m.t. nákvæms eftirlits með starfsemi hjarta og lungna, hækkunar útlíma og eftirlits með blóðrúmmáli og þvagmyndun.

Æðaþrengjandi lyf getur reynst gagnlegt við að koma á aftur viðnámi í æðum og eðlilegum blóðþrýstingi, að því tilskyldu að engar frábendingar séu til staðar gegn notkun þess. Ávinningur getur verið af gjöf kalsíumglúkónats í bláæð til að vinna gegn áhrifum kalsíumgangalokans.

Þar sem amlóðipín er að verulegu leyti próteinbundið, er ekki líklegt að ávinningur sé af skilun. Ekki er vitað hvort hægt sé að fjarlægja olmesartan með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín-II blokkar og kalsíumgangalokar, ATC flokkur: C09DB02

Verkunarháttur

Sevikar er samsett lyf sem inniheldur angiótensín II viðtakablokka, olmesartanmedoxomil og kalsíumgangaloka, amlóðipínbesýlat. Samsetning þessara virku efna hefur aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, lækkar blóðþrýsting í meira mæli en hvort virkt efni um sig.

Klínísk verkun og öryggi

Sevikar

Í 8 vikna tvíblindri, slembaðri, rannsókn með þáttasniði (factorial design) og samanburði við lyfleysu hjá 1940 sjúklingum (71% hvíttra sjúklinga og 29% sjúklinga er ekki voru hvítir), olli meðferð með öllum samsetningum af Sevikar til marktækt meiri lækkunar þanbils- og slagbilsþrýstings en samsvarandi einlyfjameðferð með hvoru virku efni fyrir sig. Meðal breyting á slagbils-/lagbilsþrýstingi var skammtaháð: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg samsetning), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg samsetning) og -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg samsetning).

Sevikar 40 mg/5 mg lækkaði sitjandi slagbils-/lagbilsþrýsting um 2,5/1,7 mmHg til viðbótar miðað við Sevikar 20 mg/5 mg. Á svipaðan hátt lækkaði Sevikar 40 mg/10 mg sitjandi slagbils-/lagbilsþrýsting um 4,7/3,5 mmHg til viðbótar miðað við Sevikar 40 mg/5 mg.

Hlutföll sjúklinga sem náðu blóðþrýstingarmiðum (<140/90 mmHg hjá sjúklingum sem ekki höfðu sykursýki og < 130/80 mmHg hjá sjúklingum með sykursýki) voru 42,5% fyrir Sevikar 20 mg/5 mg,

51,0% fyrir Sevikar 40 mg/5 mg og 49,1% fyrir 40 mg/10 mg.

Helstu áhrif Sevikar til lækkunar blóðþrýstings komu almennt fram á fyrstu 2 vikum meðferðar. Önnur tvíblind, slembuð, rannsókn með samanburði við lyfleysu, lagði mat á verkun þess að bæta amlóðipíni við meðferð hjá hvítum sjúklingum þar sem blóðþrýstingur hafði ekki svarað nægilega eftir 8 vikna einlyfjameðferð með 20 mg af olmesartanmedoxomili.

Hjá sjúklingum sem héldu áfram að fá aðeins 20 mg af olmesartanmedoxomil, lækkaði slagbils-/lagbilsþrýstingur um -10,6/-7,8 mmHg eftir 8 vikur í viðbót. Viðbót 5 mg af amlóðipíni í 8 vikur leiddi til lækkunar í slagbils-/lagbilsþrýstingi um -16,2/-10,6 mmHg ($p=0,0006$). Hlutfall sjúklinga sem náðu blóðþrýstingsmarkmiði ($< 140/90$ mmHg hjá sjúklingum sem ekki höfðu sykursýki og $< 130/80$ mmHg hjá sjúklingum með sykursýki) var 44,5% fyrir 20 mg/5 mg samsetninguna samanborið við 28,5% fyrir 20 mg olmesartanmedoxomil.

Önnur rannsókn lagði mat á viðbót mismunandi skammta af olmesartanmedoxomili hjá hvítum sjúklingum þar sem blóðþrýstingur hafði ekki svarað nægilega eftir 8 vikna meðferð með 5 mg af amlóðipíni einu sér. Hjá sjúklingum sem héldu áfram að fá aðeins 5 mg af amlóðipíni lækkaði slagbils-/lagbilsþrýstingur um -9,9/-5,7 mmHg eftir 8 vikur í viðbót. Viðbót 20 mg af olmesartanmedoxomili leiddi til lækkunar í slagbils-/lagbilsþrýstingi um -15,3/-9,3 mmHg og viðbót 40 mg af olmesartanmedoxomili leiddi til lækkunar í slagbils-/lagbilsþrýstingi um -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$). Hlutfall sjúklinga sem náðu blóðþrýstingsmarkmiði ($< 140/90$ mmHg hjá sjúklingum sem ekki höfðu sykursýki og $< 130/80$ mmHg hjá sjúklingum með sykursýki) var 29,9% í hópnum sem hélt áfram að fá 5 mg af amlóðipíni einu sér, 53,5% í hópnum sem fékk Sevikar 20 mg/5 mg og 50,0% með Sevikar 40 mg/5 mg.

Gögn úr slembuðum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, sem bera saman notkun meðalskammts af samsettri meðferð með Sevikar og hækkun að hámarksskömmtum við einlyfjameðferð með amlóðipíni eða olmesartan liggja ekki fyrir.

Rannsóknirnar þrjár sem gerðar voru staðfestu að blóðþrýstingslækkandi áhrif Sevikar sem tekið var einu sinni á dag héldust allt 24 klst. tímabilið, með hlutfall lægstu á mótí hæstu svörunar slagbils-/lagbilsþrýstings á milli 71% og 82% og verkun í 24 klst. sem staðfest var með samfelldu eftirliti með blóðþrýstingi (ambulatory monitoring).

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Sevikar voru svipuð óháð aldri og kyni og svipuð hjá sjúklingum með og án sykursýki.

Í tveimur opnum, framhaldsrannsóknum sem ekki voruð slembaðar, var sýnt fram á viðvarandi verkun Sevikar 40 mg/5 mg í eitt ár hjá 49-67% sjúklinga.

Olmesartanmedoxomil (virkt innihaldsefni Sevikar)

Olmesartanmedoxomil þáttur Sevikar er sértækur angíótensín II tegund 1 (AT1) viðtakablokki.

Olmesartanmedoxomil er umbreytt hratt í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið, olmesartan.

Angíótensín II er megin æðavirka hormónið í renín-angíótensín-aldósterón kerfinu og gegnir stóru hlutverki í meingerð háþrýstings.

Áhrif angíótensín II eru m.a. æðþrenging, örvun á nýmyndun og losun aldósteróns, hjartaörvun og natriumendurupptaka í nýrum. Olmesartan blokkar æðþrengjandi og aldósterónseytandi áhrif angíótensíns II með því að blokka bindingu þess við AT1 viðtaka í vefjum, þ.m.t. sléttum vöðvum í æðum og nýrlum. Verkun olmesartan er óháð uppruna eða nýmyndunarleið angíótensíns II. Sértæk blokkun angíótensíns II (AT1) viðtaka með olmesartan leiðir til hækkunar þéttni reníns í plasma og þéttni angíótensíns I og II og svólíttillar lækkunar í þéttni aldósteróns í plasma.

Þegar um háþrýsting er að ræða veldur olmesartanmedoxomil skammtaháðri, langvinnri lækkun á slagæðþrýstingi. Engin merki hafa komið fram um lágþrýsting við fyrsta skammt, þolmyndun við langvinna notkun, eða um versnun háþrýstings (rebound hypertension) eftir að meðferð er hætt skyndilega.

Með því að gefa sjúklingum með háþrýsting olmesartanmedoxomil einu sinni á dag fæst góð og jöfn

lækkun blóðþrýstings í þær 24 klst. sem líða milli skammta. Svipuð lækkun á blóðþrýstingi fékkst með gjöf eins skammts á dag og tveggja skammta á dag þegar gefinn var sami heildardagsskammtur. Með samfelldri meðferð næst hámarkslækkun blóðþrýstings eftir 8 vikur frá því að meðferð er hafin, þó verulegur hluti blóðþrýstingslækkandi áhrifanna sjáist þegar eftir 2 vikna meðferð.

Áhrif olmesartans á dánartíðni og sjúkdómsástand eru enn ekki þekkt.

Í ROADMAP (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) rannsókninni hjá 4.447 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, eðlilega albúmínþéttni í þvagi og a.m.k. einn viðbótaráhættuþátt tengdan hjarta og æðum var rannsakað hvort meðferð með olmesartani gæti seinkað því að örálbúmínuga kæmi fram. Við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,2 ár fengu sjúklingar annað hvort olmesartan eða lyfleysu til viðbótar við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, nema ACE-hemla eða angíótensínviðtakablokka.

Í aðalendapunkti staðfesti rannsóknin verulega minnkun á áhættu tengdri tíma að framkomu örálbúmínigu fyrir olmesartan. Eftir aðlögun miðað við mun á blóðþrýstingi var þessi minnkun áhættu ekki lengur tölfræðilega marktæk. 8,2% sjúklinga (178 af 2.160) sjúklinganna í olmesartanhópnum og 9,8% (210 af 2.139) í lyfleysuhópnum fengu örálbúmínigu.

Síðari endapunkturarnir, tilvik í hjarta og æðum komu fram hjá 96 sjúklingum (4,3%) með olmesartani og 94 sjúklingum (4,2%) með lyfleysu. Dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var hærri við meðferð með olmesartani en við meðferð með lyfleysu (15 sjúklingar (0,7%) samanborið við 3 sjúklinga (0,1%)), þrátt fyrir svipaða tíðni heilablóðfalla sem ekki voru banvæn (14 sjúklingar (0,6%) samanborið við 8 sjúklinga (0,4%)), tíðni hjartadreps sem ekki var banvænt (17 sjúklingar (0,8%) samanborið við 26 sjúklinga (1,2%)) og dánartíðni sem tengdist ekki hjarta og æðum (11 sjúklingar (0,5%) samanborið við 12 sjúklinga (0,5%)). Heildardánartíðni var tölulega hærri með olmesartani (26 sjúklingar (1,2%) samanborið við 15 sjúklinga (0,7%)), sem skírðist aðallega af fleiri dauðsföllum tengdum hjarta- og æðasjúkdómum.

ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) rannsóknin rannsakaði áhrif olmesartans á afleiðingar í nýrum og hjarta og æðum hjá 577 slembiröðuðum japönskum og kínverskum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með greinilegan nýrnakvilla. Við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,1 ár fengu sjúklingar annað hvort olmesartan eða lyfleysu til viðbótar við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf þ.m.t. ACE hemla.

Samsetti aðalendapunkturinn (tími að fyrstu tvöföldun kreatínins í sermi, nýrnasjúkdómur á lokastigi, dauðsfall af hvaða ástæðu sem er) kom fram hjá 116 sjúklingum í olmesartanhópnum (41,1%) og 129 sjúklingum í lyfleysuhópnum (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 til 1,24); p=0,791). Samsetti síðari endapunkturinn tengdur hjarta og æðum kom fram hjá 40 sjúklingum sem fengu meðferð með olmesartani (14,2%) og 53 sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (18,7%). Í þessum samsetta endapunkti tengdum hjarta og æðum voru m.a. dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá 10 (3,5%) sjúklingum sem fengu olmesartan samanborið við 3 (1,1%) sem fengu lyfleysu. Heildardánartíðni var 19 (6,7%) samanborið við 20 (7,0%), 8 heilblóðföll sem ekki voru banvæn (2,8%) samanborið við 11 (3,9%) og 3 hjartadrep sem ekki voru banvæn (1,1%) samanborið við 7 (2,5%).

Amlódipín (virkt innihaldsefni Sevikar)

Amlódipín þáttur Sevikar er kalsíumgangaloki sem hindrar innflæði kalsíumjóna um spennuháð L-göng í hjarta og sléttum vöðvum. Rannsóknarniðurstöður benda til að amlódipín tengist bæði tvíhýdrópýridín tengistöðum og tengistöðum án tvíhýdrópýridína. Amlódipín er frekar sértækt gagnvart æðum, með meiri verkun á frumur sléttra vöðva í æðum en í hjartavöðva. Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlódipíns verða vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í slagæðum, sem veldur minnkuðu viðnámi í útæðum og þar með blóðþrýstingslækkun.

Amlódipín veldur skammtaháðri langvinnri lækkun á slagæðaþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting. Engar vísbendingar eru um lágþrýsting eftir fyrsta skammt, þolmyndun við langvinna

notkun eða versnun háþrýstings (rebound hypertension) eftir að meðferð er hætt skyndilega.

Við notkun ráðlagðra skammta hjá sjúklingum með háþrýsting, veldur amlóðipín virkri lækun blóðþrýstings þegar sjúklingur liggur, situr eða stendur uppi. Langvinn notkun amlóðipíns tengist ekki marktækum breytingum á hjartsláttartíðni eða þéttni katekólámína í plasma.

Hjá sjúklingum með háþrýsting og eðlilega nýrnastarfsemi, draga ráðlagðir skammtar af amlóðipíni úr viðnámi í nýrnaeðum og auka gauklasíunarhraða og virkt flæði plasma um nýru, án þess að breyta síunarhlutfalli eða valda próteini í þvagi.

Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hjá sjúklingum með hjartabilun og í klínískum rannsóknum byggðum á áreynsluprófum hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA flokki II-IV, reyndist amlóðipín ekki valda neinni klínískri hnignum, mældri með áreynsluþoli, útfallshlutfalli vinstra slegils og klínískum vísbendingum og einkennum.

Rannsókn með samanburði við lyfleysu (PRAISE) sem hönnuð var til að meta sjúklinga með hjartabilun í NYHA flokki III-IV sem fengu digoxín, þvagræsilyf og ACE hemla hefur sýnt fram á að amlóðipín veldur ekki aukinni hættu á dauðsföllum eða samsettri hættu á dánartíðni og sjúkdómsástandi hjá sjúklingum með hjartabilun.

Í langtímaeftirfylgnirannsókn (PRAISE 2) á amlóðipíni, með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með hjartabilun í flokki III og IV, án klínískra einkenna eða niðurstaðna sem bentu til undirliggjandi blóðþurrðarsjúkdóms, á stöðugum skömmtum ACE hemla, digitalis og þvagræsilyfja hafði amlóðipín engin áhrif á heildardánartíðni eða dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma.

Hjá þessu sama þýði tengdist amlóðipín aukinni tíðni tilkynninga um lungnabjúg, þrátt fyrir engan verulegan mun á tíðni versnunar hjartabilunar í samanburði við lyfleysu.

Rannsókn á meðferð til að fyrirbyggja hjartaáfall (ALLHAT)

Slembuð tvíblind rannsókn á sjúkdómsmynd-dánartíðni sem kallast rannsókn á meðferð til að lækka blóðþrýsting og blóðfitu til að fyrirbyggja hjartaáfall (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) var gerð til að bera saman nýrri lyfjameðferðir: amlóðipín 2,5-10 mg/dag (kalsíumgangaloki) eða lísínópríl (10-40 mg/dag (ACE-hemill) sem fyrsta meðferðarkost (first-line) við tíazíð þvagræsilyfið klórtalídón 12,5-25 mg/dag gegn vægum til miðlungi alvarlegum háþrýstingi.

Alls var 33.357 sjúklingum með háþrýsting 55 ára og eldri slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með a.m.k. einn áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma til viðbótar, þ.m.t.: sögu um hjartadrep eða heilablóðfall (>6 mánuðum áður en rannsóknin hófst) eða annan staðfestan hjarta- eða æðasjúkdóm af völdum æðakölkunar (alls 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%)m HDL-kólesteról <35 mg/dl (11,6%), stækkun vinstri slegils greind með hjartarafriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunktur var samsettur úr lífshættulegum hjarta- og æðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki var lífshættulegt.

Enginn marktækur munur var í aðalendapunktinum á milli meðferðar sem byggð var á amlóðipíni og meðferðar sem byggð var á klórtalídóni: Hlutfallsleg áhætta 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Í öðrum endapunktum var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum endapunkti hjarta- og æðaendapunkta) marktækt hærrí í amlóðipínhópnum en klórtalídónhópnum (10,2% samanborið við 7,7%, hlutfallsleg áhætta 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Hins vegar var einginn marktækur munur á dánartíðni af hvaða orsökum sem er á milli meðferðar sem byggð var á amlóðipíni og meðferðar sem byggð var á klórtalídóni. Hlutfallsleg áhætta 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Aðrar upplýsingar:

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu

5.2 Lyfjahvörf

Sevikar

Eftir inntöku Sevikar, næst hæsta þéttni olmesartans og amlódipíns eftir annars vegar 1,5 - 2 klst. og hins vegar 6-8 klst. Hraði og umfang frásogs hinna tveggja virku efna í Sevikar jafngilda hraða og umfangi frásogs eftir inntöku hvors þáttar fyrir sig í aðskildum töflum. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi olmesartans og amlódipíns úr Sevikar.

Olmesartanmedoxomil (virkt innihaldsefni Sevikar)

Frásog og dreifing:

Olmesartanmedoxomil er forlyf sem breytist fljótt í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið olmesartan, fyrir tilstilli esterasa í garnaslímhúð og í portæðarblóði við frásog úr meltingarveginum.

Hvorki óbreytt olmesartanmedoxomil né óbreytt medoxomilhliðarkeðjuleif hafa fundist í plasma eða úrgangsefnum (excreta). Meðalheildaraðgengi olmesartans úr töflu, var 25,6%.

Meðalhámarksþéttni olmesartans í plasma (C_{max}) næst innan u.þ.b. 2 klst. frá inntöku olmesartanmedoxomils, og þéttni olmesartans í plasma eykst nánast línulega við hækkun stakra skammta til inntöku í allt að 80 mg.

Fæða hafði lágmarksáhrif á aðgengi olmesartans og því má gefa olmesartanmedoxomil með eða án fæðu.

Ekki hefur komið fram klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum olmesartans milli kynja.

Olmesartan er í miklum mæli (99,7%) bundið við plasmaprótein, en möguleikinn á milliverkun vegna útskiptingar (displacement) á próteinbindingu af klínískri þýðingu á milli olmesartans og annarra lyfja sem notuð eru samtímis og eru í miklum mæli bundin við prótein, er lítill (sem staðfestist af því að ekki sést milliverkun af klínískri þýðingu á milli olmesartanmedoxomils og warfaríns).

Olmesartan binst í hverfandi mæli við blóðfrumur. Meðaldreifingarrúmmál eftir gjöf í bláæð er lítið (16 – 29 l).

Umbrot og brotthvarf:

Heildarúthreinsun úr plasma var að jafnaði 1,3 l/klst. (CV, 19%) og var hlutfallslega hæg samanborið við blóðflæði um lifur (um 90 l/klst.). Eftir inntöku á einum skammti af ^{14}C -merktu olmesartanmedoxomili, voru 10-16% af gefinni geislavirkni skilin út með þvagi (langstærsti hlutinn innan 24 klst. eftir að skammtur var gefinn) og það sem eftir var af geislavirka efninu sem

endurheimtist var útskilið í hægðum. Miðað við altækt (systemic) aðgengi sem nemur 25,6% má reikna út að frásogað olmesartan sé bæði fjarlægt með nýrnaútskilnaði (u.þ.b. 40%) og lifrar-galls útskilnaði (u.þ.b. 60%). Öll geislavirknin sem endurheimtist reyndist vera olmesartan. Ekki fannst neitt annað umbrotsefni sem skipti máli. Lágmarks magn af olmesartani fer aftur um þarma-lifrar hringrásina. Þar sem stór hluti olmesartans skilst út með galli er gallteppa frábending gegn notkun olmesartans (sjá kafla 4.3).

Lokahelmingunartími brotthvarfs olmesartans er á bilinu 10 til 15 klst. eftir gjöf margra skammta til inntöku. Jafnvægi náðist eftir að gefnir höfðu verið fáir skammtar og engin frekari uppsöfnun sést eftir 14 daga með endurteknum skömmtum. Nýrnaúthreinsun er u.þ.b. 0,5 – 0,7 l/klst. og er óháð skammti.

Milliverkanir lyfja

Gallsýrubindandi lyf, kólesevelam:

Samhliðagjöf 40 mg af olmesartanmedoxomili og 3750 mg af kólesevelamhýdróklóríði hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum olli 28% minnkun á C_{max} og 39% minnkun á AUC fyrir olmesartan. Minni áhrif, 4% lækkun á C_{max} og 15% minnkun á AUC, komu fram þegar olmesartanmedoxomil var gefið 4 klst. á undan kólesevelamhýdróklóríði. Brotthvarfshelmingunartími olmesartans styttist um 50 - 52%, óháð því hvort það var gefið samhliða eða 4 klst. á undan kólesevelamhýdróklóríði (sjá kafla 4.5).

Amlódipín (virkt innihaldsefni Sevikar)

Frásog og dreifing:

Eftir inntöku á ráðlögðum skömmtum frásogast amlódipín og næst hámarksplasmabéttni 6-12 klukkustundum eftir inntöku. Heildaraðgengi er á milli 64 og 80%. Dreifingarrúmmál er u.þ.b. 21 l/kg. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að u.þ.b. 97,5% af amlódipíni í blóðrás er bundið plasmapróteinum.

Fæða hefur ekki áhrif á frásog amlódipíns.

Umbrot og brotthvarf:

Lokahelmingunartími brotthvarfs úr plasma er um 35 - 50 klst. og samræmist skömmtun einu sinni á sólarhring. Amlódipín umbrotnar að verulegu leyti í lifur í óvirk umbrotsefni og skiljast 10% af upphafsefni og 60% af umbrotsefnum út með þvagi.

Olmesartanmedoxomil og amlódipín (virkt innihaldsefni Sevikar)

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára):

Engin gögn liggja fyrir varðandi lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára eða eldri):

Hjá sjúklingum með háþrýsting, jókst AUC fyrir olmesartan við jafnvægi um 35% hjá öldruðum (65 - 75 ára) og um 44% hjá háöldruðum (≥ 75 ára), samanborið við yngri aldurshóp (sjá kafla 4.2). Þetta getur verið, að minnsta kosti að hluta til, tengt minnkun á nýrnastarfsemi sem að jafnaði kemur fram hjá þessum sjúklingahópi. Ráðlögð meðferðaráætlun hjá öldruðum er hins vegar sú sama þó gæta skuli varúðar við skammtahækkun.

Tími að hámarksþéttni amlódipíns í plasma er svipaður hjá öldruðum og yngri einstaklingum. Úthreinsun amlódipíns hefur tilhneigingu til að vera minni, sem leiðir til aukningar á AUC og lengingar á helmingunartíma brotthvarfs hjá öldruðum. Stækkun á AUC og lenging helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun voru eins og búist var við hjá aldurshópi sjúklinganna í

þessari rannsókn (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi:

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi jókst AUC fyrir olmesartan við jafnvægi um 62%, 82% og 179% hjá sjúklingum sem voru með vægt skerta nýrnastarfsemi, miðlungi skerta nýrnastarfsemi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, í þessari röð, samanborið við heilbrigða samanburðareinstaklinga (sjá kafla 4.2, 4.4).

Amlódipín er að verulegu leyti umbrotið í óvirk umbrotsefni. Tíu prósent af efninu er skilið út óbreytt í þvagi. Breytingar á þéttni amlódipíns í plasma tengjast ekki umfangi skerðingar á nýrnastarfsemi. Amlódipín má því gefa þessum sjúklingum í venjulegum skömmtum. Ekki er hægt að fjarlægja amlódipín með skilun.

Skert lifrarstarfsemi:

Eftir inntöku staks skammts voru AUC gildi olmesartans 6% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 65% hærri hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi, samanborið við það sem sást hjá heilbrigðum og sambærilegum samanburðareinstaklingum. Hlutfall óbundins olmesartans 2 klst. eftir skammt var 0,26% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 0,34% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 0,41% hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Eftir endurtekna skammta hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi var AUC einnig að meðaltali 65% herra en hjá sambærilegum heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðaltal C_{max} gilda olmesartans var svipað hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Olmesartanmedoxomil hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4).

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlódipíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Úthreinsun amlódipíns skerðist og helmingunartíminn lengist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi sem veldur um 40-60% stækkun á AUC (sjá kafla 4.2, 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt forklínískum upplýsingum fyrir hvort virkt efni, er ekki gert ráð fyrir auknum eituráhrifum samsetningarinnar, þar sem lyfin hafa ólík marklíffæri, þ.e. olmesartanmedoxomil hefur áhrif á nýru en amlódipín á hjartað.

Í 3-mánaða rannsókn á eituráhrifum við notkun endurtekinnna skammta til inntöku af olmesartanmedoxomili/amlódipín samsetningu hjá rottum komu eftirfarandi breytingar fram: breytur er tengjast rauðkornagildum lækkuðu og breytingar komu fram í nýrum sem gætu báðar verið af völdum olmesartanmedoxomil þáttarins; breytingar í þörmum (víkkun holrúma og dreifð þykkun slímhúðar í dausgörn og ristli), nýrnahettum (ofvöxtur í gaukulbarkarfrumum (glomerular cortical cells) og frymisbólumyndun á knippisbarkarfrumum (fascicular cortical cells)), og ofvöxtur í rásam mjólkurkirtla sem amlódipín þátturinn gæti valdið. Þessar breytingar hvorki juku eituráhrif er þegar hafði verið greint frá og fyrir voru af völdum hvors lyfs eða framkölluðu ný eituráhrif, og engin samlegðaráhrif á eitrun komu fram.

Olmesartanmedoxomil (virkt innihaldsefni Sevíkar)

Í langtíma rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og hundum sýndi olmesartanmedoxomil svipuð áhrif og aðrir AT_1 -viðtakablokkar og ACE-hemlar: Aukið þvagefni (BUN) og kreatínín í blóði; minnkuð hjartaþyngd; minnkun rauðkornagilda (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil); vefjafræðileg merki um nýrnaskemmdir (endurmyndunarskemmdir (regenerative lesions) í nýrnabekju, þykkun grunnhimnu, pípluvíkkun). Þessar aukaverkanir af völdum lyfjafræðilegrar virkni olmesartanmedoxomils hafa einnig komið fram í forklínískum rannsóknum á öðrum AT_1 -viðtakablokkum og ACE-hemlum og má draga úr þeim með samtímisgjöf natríumklóríðs til inntöku. Hjá báðum tegundum sást aukin renínvirkni í plasma og stækkun/fjölgun nærliggjandi frumna við

gaukulfrumur (juxtaglomerular) í nýrum. Þessar breytingar, sem eru einkennandi áhrif lyfja úr flokki ACE-hemla og annarra AT₁-viðtakablokka, virðast ekki hafa klíniska þýðingu.

Olmesartanmedoxomil reyndist eins og aðrir AT₁ viðtakahemlar auka tíðni litningarofs í frumuræktum *in vitro*. Engin tengd áhrif komu fram í nokkrum rannsóknum *in vivo* með olmesartanmedoxomili í mjög háum skömmtum, allt að 2.000 mg/kg. Heildargögn úr yfirgripsmikilli rannsóknaráætlun varðandi eituráhrif á erfðaeftni bentu til að olmesartan væri mjög ólíklegt til að hafa eituráhrif á erfðaeftni við aðstæður í klínískri notkun.

Olmesartanmedoxomil reyndist hvorki krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn hjá rottum né tveimur 6 mánaða rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá erfðabreyttum músum.

Í æxlunarrannsóknum hjá rottum hafði olmesartanmedoxomil ekki áhrif á frjósemi og engin merki voru um vansköpunarvaldandi áhrif. Á sama hátt og hjá öðrum angiotensín-II blokkum lifðu færri ungar eftir gjöf olmesartanmedoxomils og útvíkkun miðrymis (pelvis) nýrna sást eftir gjöf lyfsins hjá mæðrum seint á meðgöngu og við spenagjöf. Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf kom í ljós að olmesartanmedoxomil hafði meiri eiturverkunar hjá þunguðum kaninum en þunguðum rottum, en hins vegar benti ekkert til eiturverkana á fóstur.

Amlódipín (virkt innihaldsefni Sevíkar)

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlódipín (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlódipín besílat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gjaldi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlódipín í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag.

Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Forhleypt maisssterkja

Örkristallaður sellulósi með kísilkvoðu

Natríumkroskarmellósi

Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Plývínýlalkóhól

Makrógól 3350

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172) (aðeins Sevikar 40 mg/5 mg og 40 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur)
Rautt járnnoxíð (E172) (aðeins Sevikar 40 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC/ál þynnur.

Pakkingastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 og 10 x 30 filmuhúðaðar töflur.

Pakkingastærðir með götuðum stakskammtaþynnum: 10, 50 og 500 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
D-81379 München
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Sevikar 20 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur: **IS/1/08/005/01**

Sevikar 40 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur: **IS/1/08/005/02**

Sevikar 40 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur: **IS/1/08/005/03**

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. nóvember 2008.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. október 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. júlí 2022