



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Sevikar, filmovertrukne tabletter

**0. D.SP.NR.**  
25476

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Sevikar

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Sevikar 20 mg/5 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg olmesartanmedoxomil og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Sevikar 40 mg/5 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil og 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Sevikar 40 mg/10 mg filmovertrukne tabletter:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg olmesartanmedoxomil og 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Filmovertrukne tabletter

Sevikar 20 mg/5 mg filmovertrukne tabletter:

Hvid, rund, filmovertrukket tablet 6 mm mærket med C73 på den ene side.

Sevikar 40 mg/5 mg filmovertrukne tabletter:

Cremefarvet, rund, filmovertrukket tablet 8 mm mærket med C75 på den ene side.

Sevikar 40 mg/10 mg filmovertrukne tabletter:

Rødbrun, rund, filmovertrukket tablet 8 mm mærket med C77 på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 **Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension.

Sevikar er indiceret til voksne patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med olmesartanmedoxomil eller amlodipin alene (se pkt. 4.2 og 5.1).

### 4.2 **Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis af Sevikar er 1 tablet daglig.

Sevikar 20 mg/5 mg filmovertrukne tabletter er egnet til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med 20 mg olmesartanmedoxomil eller 5 mg amlodipin alene.

Sevikar 40 mg/5 mg filmovertrukne tabletter er egnet til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med Sevikar 20 mg/5 mg.

Sevikar 40 mg/10 mg filmovertrukne tabletter er egnet til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtryksskontrol med Sevikar 40 mg/5 mg.

Det anbefales at titrere dosis af de enkelte komponenter trinvist, inden der skiftes til den faste kombination. Hvis det er klinisk relevant, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination.

Patienter, som får olmesartanmedoxomil og amlodipin som separate tabletter, kan for at gøre det lettere skifte til Sevikar med samme doser af komponenterne.

Sevikar kan indtages med eller uden føde.

##### *Ældre (65 år eller ældre)*

Det er normalt ikke påkrævet at justere den anbefalede dosis hos ældre mennesker, men der skal udvises forsigtighed ved dosisøgning (se pkt. 4.4 og 5.2).

Såfremt det er nødvendigt at optitrere til den maksimale dosis på 40 mg olmesartanmedoxomil dagligt, bør blodtrykket monitoreres nøje.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Den maksimale dosis olmesartanmedoxomil til patienter med mild til moderat nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance 20-60 ml/min) er 20 mg olmesartanmedoxomil en gang dagligt grundet begrænset erfaring med større doser til denne gruppe patienter. Sevikar bør ikke anvendes til patienter med svær nedsættelse af nyrefunktionen (kreatininclearance <20 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2). Det anbefales at monitorere kaliumniveau og kreatininclearance hos patienter med moderat nedsættelse af nyrefunktionen.

##### *Nedsat leverfunktion*

Sevikar skal bruges med forsigtighed hos patienter med let til moderat leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse anbefales en initialdosis på 10 mg olmesartanmedoxomil 1 gang dagligt, og den maksimale dosis bør ikke overstige 20 mg 1 gang dagligt. Nøje monitorering af blodtryk og nyrefunktion anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion, som allerede tager

diuretika og/eller andre antihypertensive midler. Der er ingen erfaring med olmesartanmedoxomil hos patienter med svær leverfunktionsnedsættelse.

Som med alle andre calciumantagonister er amlodipins halveringstid forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion, og anbefalinger vedrørende dosering er ikke fastlagt. Sevikar bør derfor gives med forsigtighed til denne patientgruppe. Amlodipins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt i forbindelse med svært nedsat leverfunktion. Hos patienter med nedsat leverfunktion bør amlodipin indledes med den laveste dosis og titreres langsomt. Anvendelse af Sevikar til patienter med svært nedsat leverfunktion er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Sevikars sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration Tabletten bør indtages med rigelig væske (f.eks. et glas vand). Tabletten bør ikke tygges, og den bør tages på samme tidspunkt hver dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for dihydropyridin-derivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditetens 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).

Svær leverinsufficiens og obstruktion af galdegangen (se pkt. 5.2).

Samtidig brug af Sevikar og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se pkt. 4.5 og 5.1).

På grund af Sevikars indhold af amlodipin er lægemidlet også kontraindiceret hos patienter med:

- Svær hypotension
- Shock (inklusive kardiogen shock)
- Obstruktion af udløbet fra venstre ventrikel (f.eks. svær aortastenose)
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### **Patienter med hypovolæmi eller natriumdepletering:**

Symptomatisk hypotension, specielt efter den første dosis, kan forekomme hos patienter, der er volumen- og/eller natriumdepleterede efter kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Det anbefales at korrigere denne tilstand inden indgivelse af Sevikar eller udføre nøje medicinsk overvågning ved behandlingsstart.

#### **Andre tilstande med stimulation af renin-angiotensin-aldosteronsystemet**

Hos patienter, hvis kardonus og nyrefunktion hovedsageligt afhænger af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. patienter med svær kongestiv hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med andre lægemidler, som påvirker dette system, såsom angiotensin II-receptorantagonister, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri og i sjældne tilfælde med akut nyresvigt.

### **Renovaskulær hypertension**

Der er øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

### **Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation**

Når Sevikar anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, bør der udføres periodisk monitorering af serumkalium- og kreatininniveauerne. Anvendelse af Sevikar frarådes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2). Der foreligger ingen erfaring med indgivelse af Sevikar til patienter med nylig nyretransplantation eller til patienter med terminal nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance < 12 ml/min.).

### **Nedsat leverfunktion**

Optagelse af amlodipin og olmesartanmedoxomil er øget hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Sevikar bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør dosis af olmesartanmedoxomil ikke overskride 20 mg (se pkt. 4.2). Hos patienter med nedsat leverfunktion bør amlodipin indledes med en dosis i den lave ende af dosisintervallet, og der bør udvises forsigtighed både ved indledning af behandlingen og ved dosisøgning. Anvendelse af Sevikar til patienter med svært nedsat leverfunktion er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

### **Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)**

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusiv akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

### **Hyperkaliæmi:**

Som ved andre angiotensin II-antagonister og ACE-hæmmere kan der opstå hyperkaliæmi under behandlingen, især i forbindelse med nedsat nyrefunktion og/eller hjertesvigt (se pkt. 4.5). Nøjte monitorering af serumkalium hos patienter i risikogruppen anbefales.

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan forhøje kaliumniveauet (heparin etc.) bør foretages med forsigtighed og med hyppig monitorering af kaliumniveauet.

### **Lithium:**

Som ved andre angiotensin II-receptorantagonister må samtidig brug af Sevikar og lithium frarådes (se pkt. 4.5).

### **Aorta- eller mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:**

På grund af amlodipinkomponenten i Sevikar, og ligesom med andre vasodilatorer bør der udvises særlig forsigtighed hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

**Primær aldosteronisme:**

Patienter med primær aldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensive lægemidler, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Anvendelse af Sevikar frarådes derfor hos denne patientgruppe.

**Hjertesvigt:**

Som konsekvens af hæmningen af renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan der forventes ændringer i nyrefunktionen hos modtagelige individer. Hos patienter med alvorlig hjertesvigt, hvis nyrefunktion kan afhænge af renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet, er behandling med angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister sat i forbindelse med oliguri og/eller progredierende azotæmi og (sjældent) med akut nyresvigt og/eller dødsfald.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hjertesvigt. I et langtids-placebokontrolleret studie omfattende patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) blev lungeødem rapporteret med en højere hyppighed i amlodipingruppen sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 5.1). Calciumantagonister, inklusive amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjertesvigt, da de kan øge risikoen for fremtidige hjertetilfælde og død.

**Sprue-lignende enteropati:**

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af svær, kronisk diaré med omfattende vægttab hos patienter, der tager olmesartan i nogle få måneder eller år efter initiering af behandlingen. Det skyldes muligvis en lokaliseret forsinket overfølsomhedsreaktion. Tarmbiopsier hos patienter har ofte påvist villøs atrofi. Hvis en patient får disse symptomer under behandling med olmesartan, og i mangel på andre tilsyneladende ætiologier, skal behandlingen med olmesartan straks seponeres, og må ikke genoptages. Hvis diarré ikke forbedres i løbet af ugen efter seponering, bør yderligere specialist rådgivning (f.eks. en gastroenterolog) overvejes.

**Etniske forskelle:**

Som ved alle andre angiotensin II-receptorantagonister er Sevikars blodtryks-sænkende effekt noget mindre hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter, muligvis på grund af en større forekomst af lav reninstatus hos den sorte hypertensive population.

**Ældre**

Hos ældre mennesker skal der udvises forsigtighed ved dosisøgning (se pkt. 5.2).

**Graviditet:**

Behandling med AIIRAs bør ikke påbegyndes under graviditet. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med AIIRAs vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRAs seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**Andet:**

Som ved ethvert antihypertensivmiddel kan et for kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller apopleksi.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

#### 4.5 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Potentielle interaktioner, der knytter sig til kombinationen i Sevikar

###### Samtidig anvendelse, som der skal tages højde for

###### *Andre antihypertensive midler:*

Sevikars blodtrykssænkende effekt kan forstærkes ved samtidig brug af andre antihypertensiva (f.eks. alfablokkere, diuretika)

##### Mulige interaktioner, der knytter sig til olmesartanmedoxomil-komponenten i Sevikar

###### Samtidig anvendelse frarådes

###### *ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor-blokkere eller aliskiren*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

###### *Lægemidler, der påvirker kaliumniveauet:*

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan forhøje serum-kalium (f.eks. heparin og ACE-hæmmere), kan give forhøjet serum-kalium (se pkt. 4.4). Hvis lægemidler, der påvirker kaliumniveauet, ordineres i kombination med Sevikar, tilrådes overvågning af plasmakoncentrationen af kalium.

###### *Lithium:*

Reversible stigninger i serum-lithium og toksicitet er indberettet i forbindelse med samtidig administration af lithium og angiotensin-konverterende enzymhæmmere samt i sjældne tilfælde angiotensin II-antagonister. Kombineret brug af Sevikar og lithium frarådes derfor (se pkt. 4.4). Hvis det bliver nødvendigt at anvende Sevikar og lithium samtidig, tilrådes omhyggelig overvågning af serum-lithium.

###### Forsigtighed påkrævet ved samtidig brug

###### *Nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID) inklusiv selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAID*

Ved samtidig brug af angiotensin II-antagonister og NSAID kan der opstå en svækkelse af den blodtrykssænkende effekt. Desuden kan samtidig brug af angiotensin II-antagonister og NSAID føre til en øget risiko for forværring af nyrefunktionen og en stigning i serum-kalium

Monitorering af nyrefunktionen i begyndelsen af en sådan samtidig behandling tilrådes såvel som adækvat hydrering af patienten.

###### *Anionbytteren colesevelam:*

Ved kombination med colesevelamhydrochlorid reduceres den systemiske eksponering for olmesartan og den maksimale plasmakoncentration af dette lægemiddel, og desuden reduceres t<sub>1/2</sub>. Administration af olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før colesevelamhydrochlorid nedsatte interaktionen mellem disse lægemidler. Det bør

overvejes at administrere olmesartanmedoxomil mindst 4 timer før en dosis colesevelamhydrochlorid (se pkt. 5.2).

#### Yderligere oplysninger

Efter behandling med et antacidum (aluminiummagnesiumhydroxid) sås en beskedent reduktion i olmesartans biotilgængelighed.

Olmesartanmedoxomil havde ingen signifikant virkning på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik eller digoxins farmakokinetik. Hos raske forsøgspersoner havde samtidig administration af olmesartanmedoxomil og pravastatin ingen klinisk relevant virkning på de to stoffers farmakokinetik.

Olmesartan udøvede ingen klinisk relevant hæmning af de humane cytochrom P450-enzymers 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 *in vitro* og ingen eller kun minimal inducerende virkning på cytochrom P450-aktivitet hos rotter. Der forventes ingen klinisk relevant interaktion mellem olmesartan og lægemiddelstoffer, der metaboliseres af de nævnte cytochrom P450-enzymers.

#### Mulige interaktioner, der knytter sig til amlodipin-komponenten i Sevikar

##### Andre lægemidlers påvirkning af amlodipin

###### *CYP3A4-hæmmere:*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin, verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Den kliniske betydning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Der er en øget risiko for hypotension. Nøje observation af patienter anbefales og dosisjustering kan være nødvendig.

###### *CYP3A4-inducerende midler:*

Ved samtidig administration af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket skal derfor overvåges, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig administration af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f. eks. rifampicin, perikon).

Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden og derved den hypotensive virkning kan øges hos nogle patienter.

Dantrolen (infusion): Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for malign hypertermi og patienter, der behandles for malign hypertermi.

##### Amlodipins påvirkning af andre lægemidler

Amlodipins blodtrykssænkning øger den blodtrykssænkende virkning af andre antihypertensiva.

I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin eller warfarin.

Simvastatin: Samtidig administration af gentagne doser amlodipin på 10 mg og 80 mg simvastatin medførte en stigning på 77 % i eksponeringen for simvastatin i forhold til simvastatin alene. Doseringen af simvastatin skal begrænses til 20 mg dagligt hos patienter, der får amlodipin.

Tacrolimus: Der er en risiko for forhøjede niveauer af tacrolimus i blodet, når det administreres sammen med amlodipin. For at undgå toksicitet af tacrolimus ved administration af amlodipin til en patient, der behandles med tacrolimus, skal niveauerne af tacrolimus i blodet overvåges, og dosis af tacrolimus om nødvendigt justeres.

mTOR-hæmmere (*Mechanistic Target of Rapamycin*): mTOR-hæmmere, som f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus, er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Ved samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen af mTOR-hæmmere.

Cyclosporin: I et prospektivt studie af nyretransplanterede patienter blev der observeret en gennemsnitlig 40 % stigning i minimalniveauerne af cyclosporin, når det blev anvendt sammen med amlodipin. Administration af Sevikar sammen med cyclosporin kan øge eksponeringen for cyclosporin. Minimalniveauerne af cyclosporin skal overvåges, når de anvendes sammen, og dosis af cyclosporin om nødvendigt reduceres.

#### 4.6 **Graviditet og amning** **Graviditet (se pkt. 4.3)**

Der foreligger ikke data om brugen af Sevikar hos gravide kvinder. Der er ikke udført undersøgelser af reproduktionstoksicitet hos dyr.

Olmesartanmedoxomil (aktivt indholdsstof i Sevikar)

AIIRAs bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). AIIRAs er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en lille forøget risiko kan ikke udelukkes. Selvom der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data for risikoen ved Angiotensin II receptor antagonist, AIIRAs kan der være tale om en lignende forøget risiko ved brug af AIIRAs. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med AIIRAs vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRAs seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes.

Det er kendt, at eksponering for AIIRAs i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). Ved eksponering for AIIRAs i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion og kranium. Nyfødte, der eksponeres for AIIRAs i livmoderen, skal observeres tæt for forekomst af hypotension, oliguria og hyperkaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amlodipin (aktivt indholdsstof i Sevikar)



Data på et begrænset antal eksponerede graviditeter viser, at der ikke er bivirkninger af amlodipin eller andre calciumantagonister for fostrets sundhed. Der kan dog være risiko for en forlænget fødsel.

Som følge heraf bør Sevikar ikke anvendes i graviditetens første trimester, og lægemidlet er kontraindiceret i andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

### **Amning**

Olmesartan udskilles i modermælken hos diegivende rotter, men det vides ikke, om olmesartan udskilles i human modermælk.

Amlodipin udskilles i modermælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i et interkvartilområdet på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt. Sevikar kan ikke anbefales under amning og alternative behandlinger med bedre etablerede sikkerhedsprofiler under amning er at foretrække, især ved amning af et nyfødt eller for tidligt født spædbarn.

### **Fertilitet**

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, der behandles med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Sevikar påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed, hovedpine, kvalme eller træthed kan dog somme tider forekomme hos patienter, der behandles med antihypertensiva, hvilket kan nedsætte deres reaktionsevne. Der skal udvises forsigtighed, særligt i starten af behandlingen.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sevikar

De hyppigst indberettede bivirkninger fra behandling med Sevikar er perifert ødem (11,3 %), hovedpine (5,3 %) og svimmelhed (4,5 %).

I tabellen nedenfor anføres bivirkninger af Sevikar fra kliniske studier, sikkerhedsundersøgelser efter godkendelse og fra spontane indberetninger samt bivirkninger af de enkelte komponenter, olmesartanmedoxomol og amlodipin, ud fra disse stoffers kendte sikkerhedsprofil.

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og opstillet efter hyppighed som følger:

meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

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

ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

meget sjældent ( $< 1/10.000$ )

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmesartan/ Amlodipin- kombination	Olmesartan	Amlodipin
Blod og lymfesystem	Leukocytopeni			Meget sjælden
	Trombocytopeni		Ikke almindelig	Meget sjælden
Immunsystemet	Allergisk reaktion/ lægemiddeloverfølsomhed	Sjælden		Meget sjælden
	Anafylaktisk reaktion		Ikke almindelig	
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi			Meget sjælden
	Hyperkaliæmi	Ikke almindelig	Sjælden	
	Hypertriglyceridæmi		Almindelig	
	Hyperurikæmi		Almindelig	
Psykiske forstyrrelser	Konfusion			Sjælden
	Depression			Ikke almindelig
	Insomni			Ikke almindelig
	Irritabilitet			Ikke almindelig
	Nedsat libido	Ikke almindelig		
	Stemningsskift (inklusive angst)			Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Dysgeusi			Ikke almindelig
	Hovdepine	Almindelig	Almindelig	Almindelig (især i begyndelsen af behandlingen)
	Hypertoni			Meget sjælden
	Hypæstesi	Ikke almindelig		Ikke almindelig
	Apati	Ikke almindelig		
	Paræstesi	Ikke almindelig		Ikke almindelig
	Perifer neuropati			Meget sjælden
	Ortostatisk svimmelhed	Ikke almindelig		
	Søvnforstyrrelser			Ikke almindelig
	Døsighed			Almindelig
	Synkope	Sjælden		Ikke almindelig
	Tremor			Ikke almindelig
	Extrapyramidal forstyrrelse			Ikke kendt
Øjne	Synsforstyrrelser (inklusive diplopi)			Almindelig
Øre og labyrint	Tinnitus			Ikke almindelig
	Vertigo	Ikke almindelig	Ikke almindelig	
Hjerte	Angina pectoris		Ikke almindelig	Ikke almindelig (inkl. forværring af angina pectoris)
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimren)			Ikke almindelig
	Myokardieinfarkt			Meget sjælden
	Palpitationer	Ikke almindelig		Almindelig
	Takykardi	Ikke almindelig		

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmesartan/ Amlodipin- kombination	Olmesartan	Amlodipin
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig		
	Blussen	Sjælden		Almindelig
	Vaskulitis			Meget sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Bronkitis		Almindelig	
	Hoste	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Dyspnø,	Ikke almindelig		Almindelig
	Faryngitis		Almindelig	
	Rinitis		Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter		Almindelig	Almindelig
	Forandringer i peristaltikken (inklusive diarré og obstipation)			Almindelig
	Obstipation	Ikke almindelig		
	Diarré	Ikke almindelig	Almindelig	
	Mundtørhed	Ikke almindelig		Ikke almindelig
	Dyspepsi	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Gastritis			Meget sjælden
	Gastroenteritis		Almindelig	
	Gingival hyperplasi			Meget sjælden
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
	Pankreatitis			Meget sjælden
	Smerter i øvre abdomen	Ikke almindelig		
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Sprue-lignende enteropati (se pkt. 4.4)		Meget sjælden	
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymer		Almindelig	Meget sjælden (for det meste svarende til galdestase)
	Hepatitis			Meget sjælden
	Ikterus			Meget sjælden
	Autoimmun hepatitis*		Ikke kendt	
Hud og subkutane væv	Alopeci			Ikke almindelig
	Angioneurotisk ødem		Sjælden	Meget sjælden
	Allergisk dermatitis		Ikke almindelig	
	Erythema multiforme			Meget sjælden
	Eksantem		Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Eksfoliativ dermatitis			Meget sjælden
	Hyperhidrose			Ikke almindelig
	Fotosensibilitet			Meget sjælden
	Pruritus		Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Purpura			Ikke almindelig
	Quinckes ødem			Meget sjælden
	Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Misfarvning af huden			Ikke almindelig
Stevens-Johnsons syndrom			Meget sjælden	

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Olmesartan/ Amlodipin- kombination	Olmesartan	Amlodipin
	Toksisk epidermal nekrolyse			Ikke kendt
	Urticaria	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Hævede ankler			Almindelig
	Artralgi			Ikke almindelig
	Arthritis		Almindelig	
	Rygsmarter	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Muskelspasmus	Ikke almindelig	Sjælden	Almindelig
	Myalgi		Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Smerter i ekstremitet	Ikke almindelig		
	Skeletsmerter		Almindelig	
Nyrer og urinveje	Akut nyresvigt		Sjælden	
	Hæmaturi		Almindelig	
	Øget vandladningsfrekvens			Ikke almindelig
	Vandladningsbesvær			Ikke almindelig
	Nykturi			Ikke almindelig
	Pollakisuri	Ikke almindelig		
	Nyreinsufficiens		Sjælden	
	Urinvejsinfektion		Almindelig	
Det reproduktive system og mammae	Erektile dysfunktion/ impotens	Ikke almindelig		Ikke almindelig
	Gynækomasti			Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
	Smerter i brystet		Almindelig	Ikke almindelig
	Ansigtssødem	Sjælden	Ikke almindelig	
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
	Influenzalignende symptomer		Almindelig	
	Apati		Sjælden	
	Utilpashed		Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Ødem	Almindelig		Meget almindelig
	Smerter		Almindelig	Ikke almindelig
	Perifert ødem	Almindelig	Almindelig	
Fingertryksødem	Almindelig			
Undersøgelser	Forhøjet kreatinin i blodet	Ikke almindelig	Sjælden	
	Forhøjet kreatinkinase i blodet		Almindelig	
	Nedsat kalium i blodet	Ikke almindelig		
	Forhøjet urinstof i blodet		Almindelig	
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig		
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Ikke almindelig		
	Vægttab			Ikke almindelig
	Vægtøgning			Ikke almindelig

\*Tilfælde af autoimmun hepatitis med en latenstid på få måneder til år, som var reversible efter seponering af olmesartan, er indberettet efter markedsføring.

Der er rapporteret enkelttilfælde af rhabdomyolyse med tidsmæssig sammenhæng med indtagelse af angiotensin II-receptorantagonister. Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer hos patienter behandlet med amlodipin.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer:

Der er ingen erfaring med overdosering af Sevikar. De mest sandsynlige symptomer på overdosering med olmesartanmedoxomil er hypotension og takykardi. Bradykardi kan muligvis forekomme i tilfælde af parasympatisk (vagal) stimulation. Overdosering med amlodipin forventes at medføre kraftig perifer vasodilatation med udtalt hypotension og muligvis takykardi. Udtalt og sandsynligvis langvarig systemisk hypotension inklusive shock med dødelig udgang er rapporteret.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af ikke-kardiogent lungeødem som følge af overdosering med amlodipin, hvilket kan forekomme med forsinket indtræden (24-48 timer efter indtagelse), og som kræver ventilatorisk støtte. Indledende genoplivningstiltag (herunder væske-overload) for at opretholde perfusion og hjertevolumen kan være udløsende faktorer.

#### Behandling:

Ved nylig indtagelse bør maveudskylning overvejes. Hos raske forsøgspersoner viste det sig, at administration af aktivt kul – omgående eller inden for 2 timer efter indtagelse af amlodipin - reducerede amlodipins absorptions-hastighed væsentligt.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med Sevikar kræver understøttende behandling af hjerte-karsystemet, herunder hyppig monitorering af hjerte- og lunge-funktionen, elevation af ekstremiteterne og kontrol af kredsløbets væskevolumen og urinproduktion. En vasokonstriktor kan være gavnlig til at genoprette den vaskulære tonus og blodtrykket, forudsat at der ikke er kontraindikation for dens anvendelse. Intravenøs administration af calciumgluconat kan være gavnlig til ophævelse af den calciumkanal-blokerende effekt.

Dialyse vil sandsynligvis ikke gavne, da amlodipin bindes til proteiner med høj affinitet. Det vides ikke, om olmesartan kan fjernes ved dialyse.

### **4.10 Udlevering**

B

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

## 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: C 09 DB 02. Angiotensin II-antagonister og calciumantagonister.

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

### Virkningsmekanisme

Sevikar er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, og en calciumantagonist, amlodipinbesilat. Kombinationen af disse aktive indholdsstoffer medfører en additiv antihypertensiv virkning, hvorved der opnås større blodtryksænkning end med blot den ene af komponenterne.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Sevikar

I et 8-ugers, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med faktorielt design, der omfattede 1940 patienter (71 % kaukasiske og 29 % ikke kaukasiske patienter), resulterede behandling med hver kombinationsdosis af Sevikar i betydeligt større reduktioner i diastolisk og systolisk blodtryk end de respektive komponenter som monoterapi. Den gennemsnitlige ændring i systolisk/diastolisk blodtryk var afhængig af dosis: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg-kombinationen), -25/-16 mmHg (40 mg/5mg-kombinationen) og -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg-kombinationen).

Sevikar 40 mg/5 mg reducerede systolisk/diastolisk blodtryk i siddende stilling med yderligere 2,5/1,7 mmHg i forhold til Sevikar 20 mg/5 mg. Tilsvarende reducerede Sevikar 40 mg/10 mg systolisk/diastolisk blodtryk i siddende stilling med yderligere 4,7/3,5 mmHg i forhold til Sevikar 40 mg/5 mg.

Andelen af patienter, der nåede blodtryksmålet (< 140/90 mmHg for ikke-diabetiske patienter og < 130/80 mmHg for diabetiske patienter) var 42,5%, 51,0% og 49,1% for henholdsvis Sevikar 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg og 40 mg/10 mg.

Størstedelen af Sevikars antihypertensive virkning indtraf generelt inden for de første 2 ugers behandling.

Et andet dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie evaluerede virkningen af at tilføje amlodipin til behandlingen af kaukasiske patienter, hvis blodtryk var utilstrækkeligt kontrolleret efter 8 ugers monoterapi med 20 mg olmesartanmedoxomil.

Hos de patienter, der fortsat kun fik 20 mg olmesartanmedoxomil, blev det systoliske/diastoliske blodtryk reduceret med -10,6/-7,8 mmHg efter endnu 8 uger.

Tilføjelsen af 5 mg amlodipin i 8 uger resulterede i en reduktion af det systoliske/diastoliske blodtryk på -16,2/-10,6 mmHg ( $p = 0,0006$ ).

Andelen af patienter, der nåede blodtryksmålet (< 140/90 mmHg for ikke-diabetiske patienter og < 130/80 mmHg for diabetiske patienter), var 44,5 % for 20 mg/5 mg-kombinationen sammenlignet med 28,5 % for 20 mg olmesartanmedoxomil.

I et andet studie evalueredes tilføjelsen af forskellige doser olmesartanmedoxomil hos kaukasiske patienter, hvis blodtryk ikke var tilstrækkeligt kontrolleret efter 8 ugers monoterapi med 5 mg amlodipin.

Hos patienter, der fortsat kun fik 5 mg amlodipin, blev det systoliske/diastoliske blodtryk reduceret med -9,9/ -5,7 mmHg efter endnu 8 uger. Tilføjelsen af 20 mg olmesartanmedoxomil resulterede i en reduktion i det systoliske/diastoliske blodtryk på -15,3/-9,3 mmHg, og tilføjelsen af 40 mg olmesartanmedoxomil resulterede i en reduktion i det systoliske/diastoliske blodtryk på -16,7/-9,5 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Andelen af patienter, der nåede blodtryksmålet (< 140/90 mmHg for ikke-diabetiske patienter og < 130/80 mmHg for diabetiske patienter), var 29,9 % for gruppen, der fortsat

fik 5 mg amlodipin alene, 53,5 % for Sevikar 20 mg/5 mg og 50,5 % for Sevikar 40 mg/5 mg.

Der foreligger ingen randomiserede data fra ikke-kontrollerede hypertensive patienter med sammenligning af brug af middelstore doser af Sevikar som kombinationsterapi med eskalering til monoterapi med maksimale doser af amlodipin eller olmesartan.

De 3 gennemførte studier bekræftede, at den blodtryksænkende virkning af Sevikar 1 gang dagligt blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer med *trough-to-peak* ratio (forholdet mellem den blodtryksnedsættende virkning umiddelbart før indgift af næste dosis og den maksimale virkning) på 71 % til 82 % for systolisk og diastolisk respons og med bekræftelse af 24-timers effekt ved ambulatorisk blodtryksmåling.

Den antihypertensive virkning af Sevikar var den samme uanset alder og køn og den samme hos patienter med og uden diabetes.

I to åbne, ikke-randomiserede fortsættelsesstudier blev der påvist 1 års vedvarende effekt hos 49-67 % af patienterne ved brug af Sevikar 40 mg/5 mg.

#### Olmesartanmedoxomil (aktiv indholdsstof i Sevikar)

Olmesartanmedoxomil-komponenten i Sevikar er en selektiv angiotensin II-receptorantagonist (type AT<sub>1</sub>). Olmesartanmedoxomil omdannes hurtigt til den farmakologiske aktive metabolit, olmesartan. Angiotensin II er det primære vasoaktive hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og det spiller en væsentlig rolle i patofysiologien for hypertension. Angiotensin II virker gennem vasokonstriktion, stimulering af aldosterons syntese og frigivelse, stimulation af hjertet og renal reabsorption af natrium. Olmesartan blokerer den karkontraherende og aldosteronudskillende virkning af angiotensin II ved at blokere bindingen til AT<sub>1</sub>-receptoren i væv, inklusive binyrer og glat muskulatur i kar. Olmesartan virker uafhængigt af angiotensin II's kilde eller syntesevej. Olmesartans selektive antagonisme over for angiotensin II-receptorer (AT<sub>1</sub>) fører til stigning i plasma-renin og plasma-angiotensin I og II, og et vist fald i plasma-aldosteron.

I forbindelse med hypertension udvirker olmesartanmedoxomil et dosisafhængigt, langvarigt fald i det arterielle blodtryk. Der er ikke påvist hypotension efter første dosis, takyfyldaksi under langtidsbehandling eller rebound hypertension efter brat indstilling af behandlingen.

En daglig dosis olmesartanmedoxomil giver en effektiv og jævn blodtryksænkning hen over døgnet. En daglig dosis udvirkede blodtryksænkning svarende til niveauet efter to daglige doser med samme totale døgndosis.

Ved løbende behandling opnås maksimal blodtryksreduktion 8 uger efter indledning af behandlingen, selv om der allerede kan ses en betydelig blodtryksænkende virkning efter 2 ugers behandling.

Olmesartanmedoxomils virkning på mortalitet og morbiditet kendes endnu ikke.

I ROADMAP-studiet (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) af 4447 patienter med type 2-diabetes, normal albuminuri og mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor blev det undersøgt, om behandling med olmesartan

kan forsinke debut af mikroalbuminuri. Under den mediane opfølgingsperiode på 3,2 år fik patienterne enten olmesartan eller placebo som supplement til andre antihypertensiva med undtagelse af ACE-hæmmere eller angiotensin II-antagonister.

Hvad angår det primære endepunkt, har studiet påvist en signifikant risikoreduktion i tid til debut af mikroalbuminuri med olmesartan. Efter justering for forskelle i blodtryk var denne risikoreduktion ikke længere statistisk signifikant. 8,2 % af patienterne (178 af 2160) i olmesartangruppen og 9,8 % (210 af 2139) i placebogruppen udviklede mikroalbuminuri.

Hvad angår de sekundære endepunkter, forekom kardiovaskulære hændelser hos 96 patienter (4,3 %) der fik olmesartan, og hos 94 patienter (4,2 %) der fik placebo. Incidensen af kardiovaskulær mortalitet var højere med olmesartanbehandling i forhold til placebo (15 patienter (0,7 %) vs. 3 patienter (0,1 %)), selv om der sås omtrent samme forekomst af ikke-fatal apopleksi (14 patienter (0,6 %) vs. 8 patienter (0,4 %)), ikke-fatal myokardieinfarkt (17 patienter (0,8 %) vs. 26 patienter (1,2 %)) og ikke-kardiovaskulær mortalitet (11 patienter (0,5 %) vs. 12 patienter (0,5 %)). Der sås et højere antal dødsfald i alt med olmesartan (26 patienter (1,2 %) vs. 15 patienter (0,7 %)), hvilket især skyldtes et større antal fatale kardiovaskulære hændelser.

I ORIENT-studiet (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) blev olmesartans virkninger på renale og kardiovaskulære værdier undersøgt hos 577 randomiserede japanske og kinesiske patienter med type 2-diabetes og åbenbar nefropati. Under en median opfølgingsperiode på 3,1 år fik patienterne enten olmesartan eller placebo som supplement til andre antihypertensiva inklusive ACE-hæmmere.

Det primære sammensatte endepunkt (tid til første hændelse i form af fordobling af serumkreatinin, nyresygdom i terminalstadiet eller død uanset årsag) forekom hos 116 patienter i olmesartangruppen (41,1 %) og 129 patienter i placebogruppen (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI: 0,75 til 1,24); p=0,791). Det sammensatte sekundære kardiovaskulære endepunkt forekom hos 40 patienter behandlet med olmesartan (14,2 %) og 53 patienter behandlet med placebo (18,7 %). Dette sammensatte kardiovaskulære endepunkt omfattede kardiovaskulær død hos 10 (3,5 %) patienter der fik olmesartan, versus 3 (1,1 %) der fik placebo, samlet mortalitet 19 (6,7 %) versus 20 (7,0 %), ikke-fatal apopleksi 8 (2,8 %) versus 11 (3,9 %) og ikke-fatal myokardieinfarkt 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %).

#### Amlodipin (aktiv indholdsstof i Sevikar)

Amlodipin-komponenten i Sevikar er en calciumantagonist, der hæmmer influx af calciumioner via cellemembranen gennem de spændingsafhængige kanaler af L-typen ind i hjertet og glat muskulatur. Data fra dyrestudier indikerer, at amlodipin binder sig til både dihydropyridiner og ikke-dihydropyridiner. Amlodipin er relativt karselektiv med større effekt på karvæggenes glatte muskulatur end på hjertemuskulaturen. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes en direkte afslappende effekt på glat muskulatur i arterier og reducerer derved den samlede perifere modstand, som hjertet arbejder mod, hvorved blodtrykket sænkes.

Hos hypertensive patienter fremkalder amlodipin en langvarig dosisafhængig reduktion i arterielt blodtryk. Der er ikke påvist førstedosishypotension, takyfylaksi under langtidsbehandling eller tilbagevendende hypertension efter brat ophør af behandling.



Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en effektiv reduktion af blodtrykket i liggende, siddende og stående stilling. Kronisk brug af amlodipin forbindes ikke med betydelige ændringer i hjertefrekvensen eller plasmaniveauet af katekolaminer. Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion reducerer amlodipin i terapeutiske doser renal karmodstand og øger glomerulær filtrationshastighed og det effektive renale plasmaflow uden ændringer i filtrationsfraktion eller proteinuri.

I hæmodynamiske studier med patienter med hjertesvigt og i kliniske studier, hvor der blev udført arbejdstests hos patienter med hjertesvigt i NYHA-klasse II-IV, blev det påvist, at amlodipin ikke medførte klinisk forværring bedømt ud fra arbejdskapacitet, venstre ventrikels uddrivningskraft og kliniske symptomer.

Det fremgik af et placebokontrolleret studie (PRAISE), der var designet til at evaluere patienter med hjertesvigt i NYHA-klasse III-IV, som blev behandlet med digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, at amlodipin ikke øgede risikoen for mortalitet eller for en kombination af mortalitet og morbiditet hos patienter med hjertesvigt.

Amlodipin blev undersøgt i et langtids-, follow-up, placebokontrolleret undersøgelse (PRAISE-2) hos patienter, som havde hjerteinsufficiens af NYHA-klasse III og IV uden kliniske symptomer eller objektive fund, der tydede på underliggende iskæmi, og som fik ACE-hæmmere, digitalis og diuretika i stabile doser. Der fandtes ingen effekt af amlodipin på total eller kardiovaskulær mortalitet. Hos den samme population blev amlodipin sat i forbindelse med en øget rapportering af lungeødem til trods for, at der ikke sås en signifikant forskel i forværringen af hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.

Behandling med henblik på forebyggelse af hjerteanfald (ALLHAT)

Der er udført et randomiseret, dobbeltblindt studie af morbiditet og mortalitet ved navn ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): Amlodipin 2,5-10 mg/døgn (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/døgn (ACE-hæmmer) som førstelinjeterapi med et thiaziddiuretikum, chlorthalidon 12,5-25 mg/døgn til patienter med let til moderat hypertension. I alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre blev randomiseret og fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én yderligere risikofaktor for koronar hjertesygdom. Det kunne være tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi > 6 måneder før rekruttering eller påvist anden kardiovaskulær sygdom med aterosklerose (i alt 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret med elektrokardiografi eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuel cigaretrykning (21,9 %). Det primære endepunkt omfattede fatal koronar hjertesygdom eller ikke-fatal myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel i det primære endepunkt mellem behandling baseret på amlodipin eller chlorthalidon: RR 0,98 (95 % KI (0,90-1,07), p=0,65). Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (komponent i det samlede kardiovaskulære endepunkt) signifikant højere i amlodipingruppen sammenlignet med chlorthalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, (95 % KI [1,25-1,52], p<0,001)). Der var ingen signifikant forskel i mortalitet uanset årsag mellem behandling baseret på amlodipin eller chlorthalidon: RR 0,96 (95 % KI (0,89-1,02), p=0,20).

Øvrig information

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone

and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Sevikar

Efter peroral indtagelse af Sevikar nås maksimale plasmakoncentrationer af olmesartan og amlodipin efter henholdsvis 1,5-2 timer og 6-8 timer. Absorptions hastighed og – grad for de to aktive stoffer i Sevikar svarer til absorptions hastighed og – grad efter indgivelse af de to komponenter som separate tabletter. Føde har ingen indflydelse på biotilgængeligheden af olmesartan og amlodipin fra Sevikar.

### Olmesartanmedoxomil (aktivt indholdsstof i Sevikar)

#### **Absorption og fordeling**

Olmesartanmedoxomil er et prodrug. Det konverteres hurtigt til den farmakologisk aktive metabolit olmesartan af esteraser i tarmslimhinden og i vena portae under absorption fra mavetarmkanalen. Der er ikke påvist intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidekædedel af medoxomil i plasma eller ekskretorer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for olmesartan som tabletformulering var 25,6 %.

Gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) af olmesartan nås inden for cirka 2 timer efter peroral indgivelse af olmesartanmedoxomil, og plasmakoncentrationer af olmesartan øges omtrent lineært med stigende perorale enkeltdoser op til cirka 80 mg. Føde har kun minimal indflydelse på olmesartans biotilgængelighed, og olmesartan kan derfor indtages med eller uden samtidig indtagelse af føde.

Der er ikke observeret klinisk relevante kønsrelaterede forskelle i farmakokinetikken for olmesartan.

Olmesartan binder med høj affinitet til plasmaproteiner (99,7 %), men der er dog ringe sandsynlighed for klinisk signifikante forskydningsinteraktioner mellem olmesartan og andre lægemidler med høj affinitet ved samtidig indtagelse (hvilket bekræftes af manglen på klinisk signifikant interaktion mellem olmesartanmedoxomil og warfarin). Olmesartans binding til blodceller er ubetydelig. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen efter intravenøs indgivelse er lavt (16 – 29 l).

### **Biotransformation og elimination**

Total plasmaclearance var typisk 1,3 l/h (CV, 19 %), hvilket var relativt langsomt sammenlignet med leverens gennemblødning (ca. 90 l/h). Efter en enkelt peroral dosis <sup>14</sup>C-mærket olmesartanmedoxomil blev 10 – 16 % af den indgivne radioaktivitet udskilt via urinen (langt størsteparten inden for 24 timer efter dosisindgivelsen), og resten af den genfundne radioaktivitet blev udskilt via fæces. Ud fra den systemiske tilgængelighed på 25,6 % kan det beregnes, at absorberet olmesartan udskilles såvel renalt (ca. 40 %) som hepatobiliært (ca. 60 %). Al genfundet radioaktivitet blev identificeret som olmesartan. Der blev ikke påvist andre signifikante metabolitter. Den enterohepatiske recirkulation af olmesartan er minimal. Eftersom en stor del af olmesartan udskilles via galdevejene, er lægemidlet kontraindiceret til patienter med obstruktion af galdegangen (se pkt. 4.3).

Den terminale eliminationshalveringstid for olmesartan varierede mellem 10 og 15 timer efter multipel peroral indgivelse. Steady-state blev nået efter de første få doser, og ingen yderligere akkumulation var evident efter 14 dages gentagen dosering. Renal clearance var cirka 0,5 – 0,7 l/time og var dosisafhængig.

### Lægemiddelinteraktioner

Anionbytteren colesevelam:

Ved samtidig administration af 40 mg olmesartanmedoxomil og 3750 mg colesevelamhydrochlorid til raske forsøgspersoner reduceredes olmesartans  $C_{max}$  med 28 % og AUC med 39 %. Ved administration af olmesartanmedoxomil 4 timer før colesevelamhydrochlorid var påvirkningen mindre og førte til henholdsvis 4 % reduktion af  $C_{max}$  og 15 % af AUC. Olmesartans plasmahalveringstid blev reduceret med 50-52 %, uanset om det blev administreret samtidig med eller 4 timer før colesevelamhydrochlorid (se pkt. 4.5).

### Amlodipin (aktivt indholdsstof i Sevikar)

#### **Absorption og fordeling**

Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser med maksimal plasmakoncentration 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64 og 80 %. Distributionsvolumen er ca. 21 l/kg. *In vitro* studier har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner. Absorptionen af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

#### **Biotransformation og elimination**

Den terminale plasma-halveringstid er ca. 35-50 timer og er forenelig med dosering 1 gang dagligt. Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning i leveren til inaktive metabolitter. 10 % uomodannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

### Olmesartanmedoxomil og amlodipin (aktive indholdsstoffer i Sevikar)

#### **Særlige populationer**

*Pædiatrisk population (under 18 år)*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra børn og unge.

#### *Ældre (65 år eller ældre):*

Hos hypertensive patienter øgedes AUC for olmesartan ved steady-state med ca. 35 % hos ældre mennesker (65 – 75 år) og med ca. 44 % hos ældre mennesker ( $\geq 75$  år) sammenlignet med yngre voksne (se pkt. 4.2). Dette kan muligvis være delvist relateret til et gennemsnitligt fald i nyrefunktionen hos denne patientgruppe. Behandlingsregimet for ældre mennesker bør dog være det samme, men der bør udvises forsigtighed ved dosisøgning.

Tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration af amlodipin er sammenlignelig hos ældre og yngre forsøgspersoner. Hos ældre mennesker er der en tendens til nedsat clearance af amlodipin med resulterende stigninger i AUC og halveringstiden. Stigninger i AUC og halveringstid hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens var som forventet hos patienter i den aldersgruppe, som indgik i studiet (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nyreinsufficiens øgedes AUC ved steady-state med 62 %, 82 % og 179 % hos patienter med henholdsvis let, moderat og alvorlig nyreinsufficiens sammenlignet med raske kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amlodipin metaboliseres i stort omfang til inaktive metabolitter. 10 % af stoffet udskilles uændret i urinen. Ændringer i amlodipins plasmakoncentration er ikke korreleret med graden af nyreinsufficiens. Disse patienter kan behandles med en normal dosis af amlodipin. Amlodipin er ikke dialyserbart.

#### *Nedsat leverfunktion*

Efter enkelt peroral dosisindgivelse var olmesartans AUC-værdier henholdsvis 6 % og 65 % højere hos patienter med let til moderat leverinsufficiens end hos de matchende raske kontrolpersoner. 2 timer efter indgivelse hos raske forsøgspersoner, hos patienter med lettere nedsat leverfunktion og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var den ubundne fraktion af olmesartan henholdsvis 0,26 %, 0,34 % og 0,41 %. Efter gentagne doser hos patienter med moderat leverinsufficiens var olmesartans gennemsnitsværdier for AUC atter ca. 65 % højere end hos tilsvarende raske kontrolpersoner. Olmesartans gennemsnitsværdier for  $C_{\max}$  svarede til værdierne hos raske forsøgspersoner og patienter med nedsat leverfunktion. Olmesartanmedoxomil er ikke evalueret hos patienter med alvorlig leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Amlodipins clearance og halveringstid er forlænget hos patienter med nedsat leverfunktion, hvilket medfører øgning af AUC med ca. 40 % - 60 % (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

På grundlag af hvert stofs ikke-kliniske toksicitetsprofil forventes der ingen forværring af toksiciteterne for kombinationen, da hvert stof har forskellige målorganer, dvs. nyrerne for olmesartanmedoxomil og hjertet for amlodipin.

I en 3-måneders undersøgelse af toksicitet efter gentagne doser af en oralt administreret kombination af olmesartanmedoxomil/amlodipin hos rotter sås følgende ændringer: Et fald i parametre forbundet med de røde blodlegemer og forandringer i nyreværdier, som i begge

tilfælde kan skyldes olmesartanmedoxomil-komponenten. Forandringer i tarmsystemet (dilatation af lumen og diffus fortykkelse af mucosa i ileum og colon) og binyrerne (hypertrofi i cellerne i zona glomerulosa og opblæring af cellerne i zona fasciculata) samt hypertrofi i brystkirtlernes udførselsgange, der muligvis skyldes amlodipin-komponenten. Der var hverken tale om øget toksicitet i forhold til den hidtil indberettede og eksisterende toksicitet for det enkelte lægemiddelstof eller induktion af ny toksicitet, ligesom der ikke sås synergistisk påvirkning af lægemidlernes toksicitet.

#### Olmesartanmedoxomil (aktivt indholdsstof i Sevikar)

I studier af kronisk toksicitet hos rotter og hunde havde olmesartanmedoxomil bivirkninger svarende til andre AT<sub>1</sub>-receptorantagonister og ACE-hæmmere: Forhøjet blodcarbamid (BUN) og kreatinin, reduktion af hjertevægt, sænkning af parametre forbundet med de røde blodlegemer (erythrocyttal, hæmoglobin, hæmatokrit), histologiske indikationer af nyreskader (regenerative læsioner af renalt epitel, fortykkelse af den basale membran, dilatation af tubuli). Disse bivirkninger, der skyldes olmesartanmedoxomils farmakologiske virkning, er også forekommet ved prækliniske studier med andre AT<sub>1</sub>-receptorantagonister og ACE-hæmmere og kan reduceres ved samtidig peroral indgift af natriumchlorid. Hos begge dyrearter observeredes øget plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi i nyrens juxtaglomerulære celler. Disse ændringer, som er typiske virkninger af klassen af ACE-hæmmere og andre AT<sub>1</sub>-receptorantagonister, synes at være uden klinisk relevans.

I lighed med andre AT<sub>1</sub>-receptorantagonister medførte olmesartanmedoxomil en øget incidens af kromosombrug i *in vitro*-cellekulturer. Der observeredes ingen relevant påvirkning i flere *in vivo*-undersøgelser med olmesartanmedoxomil i meget store orale doser på op til 2000 mg/kg. De totale data for et omfattende program med genotoksicitetsstudier tyder på, at det er meget usandsynligt, at olmesartan vil udvise genotoksicitet under betingelser som ved klinisk brug. Olmesartanmedoxomil var ikke karcinogent i et toårigt studie med rotter eller i seks måneders karcinogenicitetsstudie med transgene mus.

Ved reproduktionsundersøgelser hos rotter påvirkede olmesartanmedoxomil ikke fertiliteten, og der var ingen tegn på teratogen virkning. I lighed med andre angiotensin II-antagonister blev ynglens overlevelse reduceret efter eksponering for olmesartanmedoxomil, og pelvisdilatation af nyren sås efter moderdyrenes eksponering ved slutningen af graviditet og amning. I lighed med andre antihypertensiva viste olmesartanmedoxomil sig at være mere toksisk for drægtige kaniner end for drægtige rotter, men der var dog ingen tegn på føtotoksisk virkning.

#### Amlodipin (aktivt indholdsstof i Sevikar)

##### *Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier på rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

##### *Nedsat fertilitet*

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange\* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m<sup>2</sup>). I et andet rottestudie, hvor

hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma samt nedsat spermdensitet, antal modne spermatider og Sertoliceller.

#### *Karcinogenicitet, mutagenicitet*

Rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg viste ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter dobbelt\* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m<sup>2</sup>) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

\*Baseret på en patient på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Stivelse, prægelatineret majsstivelse

Silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (mikrokrySTALLinsk cellulose med vandfri kolloid silica)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Titandioxid (E 171)

Jernoxid, gul (E 172) (Sevikar 40 mg/5 mg filmovertrukne tabletter)

Jernoxid, rød (E 172) (Sevikar 40 mg/10 mg filmovertrukne tabletter)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister af OPA/aluminium/PVC/aluminium

Pakninger à 14, 28, 30, 56, 90, 98 10 x 28 eller 10 x 30 filmovertrukne tabletter.

Perforerede enkeltdosis blisterpakninger à 10, 50 eller 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

7. **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Tyskland
  
8. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
20 mg/5 mg: 42061  
40 mg/5 mg: 42062  
40 mg/10 mg: 42063
  
9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
20. november 2008
  
10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
04. juli 2022