

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 20 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 40 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4,20 mg laktoosimonohydraattia.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8,40 mg laktoosimonohydraattia.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8,40 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti.  
Tabletin mitat: halkaisija: 7 mm, paksuus: 2,5–4,2 mm.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
hennon ruskeankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä 5. Tabletin mitat: halkaisija: 9 mm, paksuus: 3,6–5,3 mm.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
ruskeanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella jakourre. Tabletin mitat: halkaisija 9 mm, paksuus: 3,6–5,3 mm.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

## 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### *Aikuiset*

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien suositeltu annostus on yksi tabletti vuorokaudessa.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksella tai 5 mg:n amlodipiiniannoksella yksinään käytettynä.

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

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

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

Jos potilas käyttää olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia erillisinä tabletteina, siirtyminen samoja aineosia sisältävien Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien käyttöön voi helpottaa hoidon toteuttamista.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tabletti voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

#### *Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)*

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4, 5.2).

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

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

### *Pediatriset potilaat*

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, dihydropyridiini johdannaisille tai jollekin apuaineelle.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja sappitietukos (ks. kohta 5.2).
- Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Amlodipiinin vuoksi Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tabletteja ei saa käyttää, jos potilaalla on:
  - vaikea hypotensio
  - sokki (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
  - sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
  - akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta

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

#### *Potilaat, joilla on hypovolemia tai natriumvaje:*

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

#### *Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat:*

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-

aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkahoitoon, kuten angiotensiinireseptorin salpaajiin, on liittynyt akuuttia hypotensiota, atsotemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

#### *Renovaskulaarinen hypertensio:*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto:*

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

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

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

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

#### *Hyperkalemia:*

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

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

#### *Litium:*

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### *Aortta- tai hiippaläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia:*

Kuten muidenkin verisuonia laajentavien lääkkeiden käytön yhteydessä, hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien sisältämän amlodipiinin

vuoksi, kun hoidetaan aortta- tai hiippaläpän ahtaumaa tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

#### *Primaarinen aldosteronismi:*

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

#### *Sydämen vajaatoiminta:*

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

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

#### *Keliakiatyypinen suolisairaus:*

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

#### *Etnisten ryhmien erot:*

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien verenpainetta alentava vaikutus saattaa olla jonkin verran heikompi mustaihosisilla kuin muilla potilailla siksi, että alhaisen reniinipitoisuuden esiintyvyys on suurempaa mustaihosisella verenpainetautia sairastavalla väestöllä.

#### *Iäkkäät:*

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

#### *Raskaus:*

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

#### *Muut:*

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## Natrium

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

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

#### **Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -yhdistelmävalmisteeseen liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:**

Seuraavat on huomioitava samanaikaisen käytön aikana

#### *Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet:*

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainetta alentavia lääkevalmisteita (esim. alfasalpaajia, diureetteja).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien olmesartaanimedoksomiliaineosaan liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

*Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella*

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

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

#### *Kaliumarvoihin vaikuttavat lääkevalmisteet:*

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

#### *Litium:*

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

*Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta*

#### *Tulehduskipuläkkeet (NSAIDit), COX-2:n estäjät ja asetyylisalisyylihappo (yli 3 g/vrk) mukaan lukien, sekä epäselektiiviset tulehduskipuläkkeet:*

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

*Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:*

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

### **Lisätietoja**

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

Olmestasartaanimedoksomiiilla ei ollut merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Olmesartaanimedoksomiiin samanaikaisesta antamisesta pravastatiinin kanssa ei aiheutunut terveille koehenkilöille kliinisesti merkitseviä vaikutuksia kummankaan aineen farmakokinetiikkaan.

Olmestasartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää estävää vaikutusta *in vitro* ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Se ei vaikuttanut lainkaan tai vaikutti vain vähän rotan sytokromi P450 -järjestelmän toimintaan. Olmesartaanin ja muiden edellä mainitun sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien valmisteiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

### **Olmestasartaan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien amlodipiiniaineosaan liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:**

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

##### *CYP3A4-estäjät:*

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

##### *CYP3A4:n indusoijat:*

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

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

##### *Dantroleeni (infuusio):*

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

#### Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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

*Simvastatiini:*

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

*Takrolimuusi:*

Kun amlodipiinia käytetään samanaikaisesti takrolimuusin kanssa, on olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä kohoaa. Tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei kuitenkaan täysin tunneta. Jotta vältetään takrolimuusin toksiset vaikutukset, takrolimuusin pitoisuutta veressä on seurattava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti amlodipiinia, ja takrolimuusin annosta on muutettava tarpeen mukaan.

*mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät:*

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

*Siklosporiini:*

Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 % – 40 %). Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tabletteja käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava.

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

Raskaus (ks. kohta 4.3)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -valmisteella ei ole tehty reproduktiotutkimuksia eläimillä.

*Olmesartaanimedoksomiili (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)*

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Vaikka Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

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



### *Amlodipiini (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)*

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

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

### Imetys

Olmesartaani erittyy imettävien rottien maitoon. Ei kuitenkaan tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen rintamaitoon. Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Koska olmesartaanin ja amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja, Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -valmistetta ei suositella vaan käytettäväksi suositellaan muita hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana tunnetaan paremmin. Tämä koskee etenkin vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

### Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tableteilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa toisinaan esiintyä heitehuimausta, päänsärkyä, pahoinvointia tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Olmesartaani-amlodipiinihoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat perifeerinen edeema (11,3 %), päänsärky (5,3 %) ja heitehuimaus (4,5 %).

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

Haittavaikutusten esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavaa terminologiaa:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Olmesartaanin ja	Olmesartaani	Amlodipiini

		amlodipiinin yhdistelmä		
<b>Veri ja imukudos</b>	Leukosytopenia			Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Allerginen reaktio / lääkeaineyleherkkyys	Harvinainen		Hyvin harvinainen
	Anafylaktinen reaktio		Melko harvinainen	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Hyperglykemia			Hyvin harvinainen
	Hyperkalemia	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Hypertriglyseridemia		Yleinen	
	Hyperurikemia		Yleinen	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Sekavuus			Harvinainen
	Masennus			Melko harvinainen
	Unettomuus			Melko harvinainen
	Ärtynisyys			Melko harvinainen
	Sukupuolivietin heikkeneminen	Melko harvinainen		
	Mielialan vaihtelut (ahdistuneisuus mukaan lukien)			Melko harvinainen
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Makuhäiriö			Melko harvinainen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen (erityisesti hoidon alussa)
	Hypertonia			Hyvin harvinainen
	Hypestesia	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Letargia	Melko harvinainen		
	Parestesiat	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Perifeerinen neuropatia			Hyvin harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Unihäiriö			Melko harvinainen
	Uneliaisuus			Yleinen
	Pyörtyminen	Harvinainen		Melko harvinainen
Vapina			Melko	

				harvinainen
	Ekstrapyramidaalinen häiriö			Tuntematon
<b>Silmät</b>	Näköhäiriöt (kaksoiskuvat mukaan lukien)			Yleinen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus			Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
<b>Sydän</b>	Angina pectoris		Melko harvinainen	Melko harvinainen (angina pectoriksen paheneminen mukaan lukien)
	Rytmihäiriöt (bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä mukaan lukien)			Melko harvinainen
	Sydäninfarkti			Hyvin harvinainen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen		Yleinen
	Takykardia	Melko harvinainen		
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		
	Punastelu	Harvinainen		Yleinen
	Vaskuliitti			Hyvin harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Bronkiitti		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Melko harvinainen		Yleinen
	Faryngiitti		Yleinen	
	Riniitti		Yleinen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatus elimistö</b>	Vatsakipu		Yleinen	Yleinen
	Suolen toiminnan muutokset (ripuli ja ummetus mukaan lukien)			Melko harvinainen
	Ummetus	Melko harvinainen		
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen

	Gastriitti			Hyvin harvinainen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ienhyperplasia			Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Hyvin harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen		
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Keliakiatyyppinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
<b>Maksa ja sappi</b>	Kohonnut maksaentsyymi-pitoisuus		Yleinen	Hyvin harvinainen (viittaa useimmiten kolestaasiin)
	Hepatiitti			Hyvin harvinainen
	Ikterus			Hyvin harvinainen
	Autoimmuunihepatiitti*		Tuntematon	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Hiustenlähtö			Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema		Harvinainen	Hyvin harvinainen
	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Erythema multiforme			Hyvin harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hilseilevä ihottuma			Hyvin harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu			Melko harvinainen
	Valoyliherkkyys			Hyvin harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Purppura			Melko harvinainen
	Quincken edeema			Hyvin harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon värimuutos			Melko harvinainen

	Stevens–Johnsonin oireyhtymä			Hyvin harvinainen
	Nokkosihottuma	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Tuntematon
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nilkkojen turpoaminen			Yleinen
	Nivelsärky			Melko harvinainen
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Lihassärky		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Luustokipu		Yleinen	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Verivirtsaisuus		Yleinen	
	Lisääntynyt virtsaamistarve			Melko harvinainen
	Virtsaamishäiriöt			Melko harvinainen
	Nykturia			Melko harvinainen
	Tiheävirtsaus	Melko harvinainen		
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriöt/impotenssi	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Gynekomastia			Melko harvinainen
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Rintakipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Väsymys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Voimakas uneliaisuus (letargia)		Harvinainen	
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	Melko harvinainen

	Turvotus	Yleinen		Hyvin yleinen
	Kipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Perifeerinen edeema	Yleinen	Yleinen	
	Kuoppaturvotus	Yleinen		
<b>Tutkimukset</b>	Veren kreatiniiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen		Yleinen	
	Veren kaliumarvojen pieneneminen	Melko harvinainen		
	Veren ureapitoisuuden suureneminen		Yleinen	
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen		
	Gamma-glutamyyli-transferaasiarvojen suureneminen	Melko harvinainen		
	Painon lasku			Melko harvinainen
	Painon nousu			Melko harvinainen

\* Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu autoimmunihepatiittitapauksia, joiden latenssiaika oli muutamista kuukaudesta vuosiin ja jotka korjaantuivat olmesartaanhoidon lopettamisen jälkeen.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Olmesartaanin ja amlodipiinin yhdistelmän yliannostuksesta ei ole kokemusta. Olmesartaanimedoksomiliyliannostuksen todennäköisimpiä vaikutuksia ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä, jos potilaalla esiintyy parasympaattista (vagaalista) stimulaatiota.

Amlodipiinin yliannostuksen voidaan odottaa johtavan ääreissuonten liialliseen laajenemiseen, jonka seurauksena ilmaantuu huomattavaa hypotensiota ja mahdollisesti refleksitakykardia. Huomattavaa ja

mahdollisesti pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

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

### Hoito

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniinin-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi C09DB02.

#### Vaikutusmekanismi

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiinireseptorin salpaajaa, olmesartaanimedoksomiilia ja kalsiumkanavan salpaajaa, amlodipiinibesilaattia. Näiden vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään käytettynä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Kiinteäannoksinen olmesartaani-amlodipiiniyhdistelmävalmiste*

Kahdeksan viikon mittaisessa, 1 940 potilaalle (71 % valkoihoisia ja 29 % muita kuin valkoihoisia potilaita) toteutetussa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa faktorikoemallitutkimuksessa olmesartaanin ja amlodipiinin yhdistelmällä annettu hoito johti diastolisen ja systolisen verenpaineen merkitsevästi suurempaan alenemiseen kuin kummallakaan aineosalla yksinään käytettynä. Systolisen/diastolisen verenpaineen keskimääräinen muutos oli annosriippuvainen: -24/-14 mmHg (yhdistelmällä 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (yhdistelmällä 40 mg/5 mg) ja -30/-19 mmHg (yhdistelmällä 40 mg/10 mg).

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

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

Suurin osa olmesartaanin ja amlodipiinin yhdistelmän verenpainetta alentavasta vaikutuksesta oli yleensä havaittavissa hoidon kahden ensimmäisen viikon kuluessa.

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

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

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

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

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

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

Hoitamattomista verenpainepotilaista ei ole saatavilla tietoa satunnaistetuista tutkimuksista, joissa olisi verrattu keski-suuren olmesartaani/amlodipiini-yhdistelmäannoksen käyttöä amlodipiiniin tai olmesartaaniin yksinään käytettynä, kun annosta nostetaan maksimiannokseen saakka.

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

Olmesartaanin ja amlodipiinin yhdistelmän verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

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

*Olmesartaanimedoksomili (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)*

Olmesartaanimedoksomili on selektiivinen angiotensiini II tyyppin 1 (AT1) -reseptorin salpaaja. Olmesartaanimedoksomili muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metabolitiksi, olmesartaaniksi. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II:n vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteesin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisinimeytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen verisuonten supistumiseen ja aldosteronieritykseen estämällä sen sitoutumisen AT1-reseptoreihin kudoksissa, kuten sileissä lihaksissa ja lisämunuaisissa. Olmesartaanin vaikutus on riippumaton angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesisireitistä. Olmesartaanin selektiivinen



angiotensiini II (AT1) -reseptoreiden antagonismi suurentaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

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

Verenpainetauti sairastaville potilaille annettu yksi vuorokausiannos olmesartaanimedoksoomiilia alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti annosten välisen 24 tunnin ajan. Yksi annos vuorokaudessa alensi verenpainetta yhtä paljon kuin kaksi annosta vuorokaudessa, kun vuorokauden kokonaisannos oli yhtä suuri. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan jatkuvassa hoidossa 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa jo kahden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Olmesartaanimedoksoomiilin vaikutusta kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -tutkimuksessa selvitettiin, voiko olmesartaanihoito viivästyttää mikroalbuminurian alkamista. Tutkimukseen osallistui 4 447 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli normoalbuminuria ja vähintään yksi muu kardiovaskulaarisairauden riskitekijä. Seuranta-aika oli 3,2 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä jotakin muuta verenpainelääkettä, pois lukien ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat.

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

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

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

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

### *Amlodipiini (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)*

Amlodipiini on kalsiumkanavan salpaaja, joka estää kalsiumionin solukalvojen läpi tapahtuvaa sisäänvirtausta jännitteestä riippuvaisten L-tyypin kanavien kautta sydämeen ja sileään lihakseen. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiinisitoutumiskohtiin sekä muihin kuin dihydropyridiinisitoutumiskohtiin.

Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileään lihakseen on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu sen suorasta valtimon sileää lihasta relaksoivasta vaikutuksesta, joka johtaa ääreisvastuksen vähenemiseen ja siten verenpaineen alenemiseen.

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

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

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

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE) arvioitiin potilaita, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV) ja jotka saivat digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä. Siinä todettiin, ettei amlodipiini johda näiden potilaiden lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin eikä yhdistettyyn kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiin. Amlodipiinilla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA-luokan III tai IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita tai taustalla olevaan iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakioannoksina, amlodipiini ei vaikuttanut kokonaiskuolleisuuteen eikä kardiiovaskulaarikuolleisuuteen. Tässä samassa potilasjoukossa raportoitiin amlodipiinin yhteydessä useammin keuhkoedeemaa, vaikka sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuudessa ei ollut merkityksellisiä eroja lumelääkkeeseen verrattuna.

### *Sydäninfarktin ehkäisyyn hoitotutkimus (ALLHAT)*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuuskuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempia lääkehoitoja: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitautista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (< 35 mg/dl) (11,6 %), EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu

amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 % luottamusväli [0,90–1,07],  $p = 0,65$ ). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitautien päätetapahtumasta) oli merkittävästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52]  $p < 0,001$ )). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkittävä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02]  $p = 0,20$ ).

#### *Muuta:*

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Kiinteäannoksinen olmesartaani-amlodipiiniyhdistelmävalmiste

Kun kiinteäannoksinen olmesartaani-amlodipiiniyhdistelmävalmiste otetaan suun kautta, olmesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa ja amlodipiinin huippupitoisuus saavutetaan 6–8 tunnissa. Kiinteäannoksisen olmesartaani-amlodipiiniyhdistelmävalmisteen vaikuttavien aineiden imeytymisnopeus ja -laajuus ovat vastaavat kuin silloin, kun nämä aineosat otetaan erillisinä tabletteina. Ruoka ei vaikuta kiinteäannoksisen olmesartaani-amlodipiiniyhdistelmävalmisteen sisältämän olmesartaanin ja amlodipiinin hyötyosuuteen.

*Olmesartaanimedoksomiili (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)*

#### Imeytyminen ja jakautuminen

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

Olmesartaanin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 2 tunnissa olmesartaanimedoksomiilin oraalista annosta, ja olmesartaanin pitoisuus plasmassa suurenee suurin

piirtein lineaarisesti, kun yksittäistä annosta suurennetaan noin 80 mg:aan asti.

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

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

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

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Olmesartaanin kokonaispuhdistuma oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisesti annoksen jälkeen <sup>14</sup>C-merkityn olmesartaanimedoksoomiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan (suurin osa 24 tunnin kuluessa annosta) ja loput ulosteeseen. Systemisen hyötyosuuden (25,6 %) perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuaiserytyksen kautta (noin 40 %) että erittymällä maksan ja sapen kautta (noin 60 %). Kaikki jäljelle jäänyt radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei havaittu. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on sappitietukos (ks. kohta 4.3).

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

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

*Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:*

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 40 mg olmesartaanimedoksoomiilia ja 3750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenevät vähemmän ( $C_{max}$  pieneni 4 % ja AUC 15 %), kun olmesartaanimedoksoomiilia annettiin 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia. Olmesartaanin eliminaation puoliintumisaika lyheni 50–52 % huolimatta siitä, annettiinko olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

*Amlodipiini (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)*

#### Imeytyminen ja jakautuminen

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

Samanaikainen ruokailu ei vaikuta amlodipiinin imeytymiseen.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

## Olmesartaanimedoksomiili ja amlodipiini (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttavat aineet)

### Erityispopulasryhmät

#### Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat):

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

#### Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat):

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta:

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

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

#### Maksan vajaatoiminta:

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä toistettujen oraalisesti annosten olmesartaanimedoksomiilin ja amlodipiinin yhdistelmäannosten toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin seuraavia

muutoksia: punasoluparametrien pieneneminen ja munuaismuutokset, jotka molemmat voivat johtua olmesartaanimedoksoomiilista; suolistomuutokset (luminaalinen laajentuminen ja diffuusi ileumin ja koolonin limakalvojen paksuuntuminen), lisämunuaiseen liittyvät muutokset (glomerulaaristen kortikaalisolujen liikakasvu, faskikulaaristen kortikaalisolujen vakuolaatio), sekä maitorauhastiehyiden liikakasvu, jotka voivat johtua amlodipiinista. Nämä muutokset eivät lisää kummallakaan aineella aiemmin raportoituja eikä tällä hetkellä esiintyvää toksisuutta eikä aiheuttanut uudenlaista toksisuutta. Myöskään synergistisiä toksisia vaikutuksia ei havaittu.

#### Olmesartaanimedoksoomiili (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)

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

Kuten muutkin AT1-reseptorin salpaajat, olmesartaanimedoksoomiilin todettiin lisäävän kromosomin katkeamisia soluviljelyssä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei todettu useissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa käytettiin olmesartaanimedoksoomiilia erittäin suurina oraalisisinä annoksina aina annokseen 2000 mg/kg asti. Tulokset laajoista geenitoksisuustutkimuksista viittaavat siihen, että on erittäin epätodennäköistä että olmesartaanilla olisi geenitoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä.

Olmesartaanimedoksoomiili ei ollut karsinogeeninen kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla eikä kahdessa kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa transgeenisellä hiirellä.

Rotilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa olmesartaanimedoksoomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä esiin tullut näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista. Muiden angiotensiini-reseptorin salpaajien tavoin jälkeläisten elonjäänti heikentyi olmesartaanimedoksoomiialistuksen jälkeen, ja munuaisten havaittiin laajentuneen lantion alueelle, kun emo altistettiin valmistelle tiineyden loppuvaiheen ja laktation aikana. Muiden verenpainelääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksoomiilin osoitettiin olevan toksisempi tiineille kaniineille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksisista vaikutuksista ei ollut näyttöä.

#### Amlodipiini (Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka -tablettien vaikuttava aine)

##### *Lisääntymistoksisuus:*

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

##### *Hedelmällisyyden heikkeneminen:*

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

##### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus:*

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden

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

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

\*Perustuu potilaan painoon 50 kg.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys, esigelatinoitu  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti (E470b)

*Kalvopäällyste, 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki

*Kalvopäällyste, 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Rautaoksidi, keltainen (E172)

*Kalvopäällyste, 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Rautaoksidi, punainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle, herkkä kosteudelle.  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al), kalenteripakkaukset: 14, 28, 56, 98, kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20 mg/5 mg: 34576  
40 mg/5 mg: 34577  
40 mg/10 mg: 34578

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.11.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.8.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter  
Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter  
Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg olmesartanmedoxomil och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg olmesartanmedoxomil och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 4,20 mg laktosmonohydrat.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 8,40 mg laktosmonohydrat.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 8,40 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter.  
Tablettdimensioner: diameter: 7 mm, tjocklek: 2,5–4,2 mm.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter:  
Blekt brungula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 5 på ena sidan av tabletten. Tablettdimensioner: diameter: 9 mm, tjocklek: 3,6–5,3 mm.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter:  
Brunröda, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter och brytskåra på ena sidan av tabletten. Tablettdimensioner: diameter: 9 mm, tjocklek: 3,6–5,3 mm.  
Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

## 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka är indicerat för vuxna patienter som inte uppnår tillräcklig blodtrycks kontroll med olmesartanmedoxomil eller amlodipin i monoterapi (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Vuxna*

Rekommenderad dos av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka är en tablett dagligen.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med 20 mg olmesartanmedoxomil eller 5 mg amlodipin i monoterapi.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 20 mg/5 mg.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/10 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte kontrolleras tillräckligt med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka 40 mg/5 mg.

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

Patienter som får separata tabletter med olmesartanmedoxomil och amlodipin kan för enkelhetens skull byta till Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka tabletter innehållande samma mängder av substanserna.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka kan tas med eller utan mat.

#### *Äldre (65 år eller äldre)*

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

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

Monitorering av kalium- och kreatininnivåer rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg olmesartanmedoxomil en gång dagligen, och maximal dos bör inte överstiga 20 mg en gång dagligen.

Noggrann övervakning av blodtryck och njurfunktion rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion som redan får diuretika och/eller andra antihypertensiva medel. Det finns ingen erfarenhet av olmesartanmedoxomil hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion

Liksom för alla kalciumantagonister förlängs amlodipins halveringstid hos patienter med nedsatt leverfunktion och doseringsanvisningar har inte fastställts. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka ska därför administreras med försiktighet till dessa patienter. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats vid gravt nedsatt leverfunktion. Behandling med amlodipin bör påbörjas vid den lägsta dos och titreras upp långsamt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, dihydropyridinderivat, eller mot något hjälpämne.
- Andra och tredje semestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion och gallvägsobstruktion (se avsnitt 5.2)
- Samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- På grund av komponenten amlodipin är Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka även kontraindicerat hos patienter med:
  - svår hypotoni
  - chock (inklusive kardiogen chock)
  - utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis)
  - hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Patienter med hypovolemi eller natriumbrist:*

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med hypovolemi och/eller hyponatremi på grund av kraftig diuretisk behandling, saltfattig kost, diarré eller kräkningar. Korrigeringsåtgärder av dessa tillstånd rekommenderas före administrering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka eller noggrann medicinsk övervakning vid behandlingsstart.

#### *Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet:*

Hos patienter vars käriltnus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med andra läkemedel som påverkar detta system, såsom angiotensin II-receptorantagonister, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller, i sällsynta fall, akut njursvikt.

#### *Renovaskulär hypertoni:*

En ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enskilt fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

#### *Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation:*

När Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka används av patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium och kreatininnivåer. Användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet av administrering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation och patienter med nedsatt njurfunktion i slutskedet (d.v.s. kreatininclearance <12 ml/min).

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

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

Om dubbel blockadbehandling anses absolut nödvändig bör detta endast utföras under specialistövervakning och med frekvent och noggrann övervakning av njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Exponering av amlodipin och olmesartanmedoxomil ökar hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktighet bör vidtas när Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka ges till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen olmesartanmedoxomil inte överstiga 20 mg (se avsnitt 4.2). Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör amlodipin påbörjas i den lägre delen av dosintervallet och försiktighet bör vidtas både vid behandlingsstart och vid dosökning. Användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *Hyperkalemi:*

Som för andra angiotensin II-antagonister och ACE-hämmare kan hyperkalemi uppträda vid behandling, särskilt vid nedsatt njurfunktion och/eller hjärtsvikt (se avsnitt 4.5). Hos riskpatienter rekommenderas noga övervakning av kalium i serum.

Samtidig användning med kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, saltsubstitut som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan öka kaliumhalterna (heparin etc.) bör påbörjas med försiktighet och med frekvent övervakning av kaliumnivåerna.

#### *Litium:*

Som för andra angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte samtidig användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka och litium (se avsnitt 4.5).

#### *Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati:*

På grund av amlodipinkomponenten i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka, som för alla andra vasodilatatorer, är särskild försiktighet indicerad hos patienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### *Primär aldosteronism:*

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Därför rekommenderas inte användning av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka till sådana patienter.

#### *Hjärtsvikt:*

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

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie med patienter som haft svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen för

lungödem högre i den grupp av patienter som fick amlodipin än i den grupp som fick placebo (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### *Sprue-liknande enteropati:*

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

#### *Etniska skillnader:*

Liksom för alla andra angiotensin II-antagonister kan den blodtryckssänkande effekten av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka vara något mindre hos svarta än hos icke-svarta patienter, troligen på grund av högre prevalens av låga reninivåer hos svarta hypertoni-patienter.

#### *Äldre patienter:*

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

#### *Graviditet:*

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

#### *Övrigt:*

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Natrium

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

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

### **Möjliga interaktioner relaterade till Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka:**

#### Samtidig användning som bör beaktas

##### *Andra antihypertensiva läkemedel:*

Den blodtryckssänkande effekten av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka kan ökas genom samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel (t.ex. alfablockerare, diuretika).

Möjliga interaktioner relaterat till olmesartanmedoxomil komponenten av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka:

#### *Samtidig användning som inte rekommenderas*

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

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

*Läkemedel som påverkar kaliumnivåer:*

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

*Litium:*

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

*Samtidig användning som kräver försiktighet*

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

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

*Det gallsyrabindande medlet kolesevelam:*

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

## **Ytterligare information**

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

Olmesartanmedoxomil hade ingen signifikant effekt på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik, eller på digoxins farmakokinetik. Samtidig administrering av olmesartanmedoxomil med pravastatin till friska individer hade inga kliniskt relevanta effekter på någon av komponenternas farmakokinetik.

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

## **Möjliga interaktioner relaterade till amlodipinkomponenten av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka:**

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

#### *CYP3A4-hämmare:*

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

#### *CYP3A4-inducerare:*

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

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

#### *Dantrolen (infusion):*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

#### Effekter av amlodipin på andra läkemedel

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

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

#### *Simvastatin:*

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

#### *Takrolimus:*

Det finns en risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

#### *mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin):*

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

#### *Ciklosporin:*

Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag av njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 % - 40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka ska övervägas.

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

### Graviditet (se avsnitt 4.3)

Det finns inga uppgifter om användningen av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka hos gravida patienter. Reproduktionstoxicitetsstudier på djur med Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka har inte utförts.

#### *Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)*

Användning av angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det saknas entydig epidemiologisk dokumentation för att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester medför risk för teratogenicitet, men det kan inte uteslutas att det finns en viss risk. Även om det inte finns några kontrollerade epidemiologiska data om risken med angiotensin II-receptorantagonister, kan liknande risker föreligga för denna läkemedelsklass. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativa blodtryckssänkande läkemedel, där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (minskad njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

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

#### *Amlodipin (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)*

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

Som en konsekvens rekommenderas inte Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka under graviditetens första trimester och är kontraindicerat under andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Amning

Olmesartan utsöndras i mjölk hos digivande råttor, men det är inte känt om olmesartan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är inte känd.

Eftersom ingen information är tillgänglig om användning av olmesartan och amlodipin under amning, rekommenderas inte Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### Fertilitet

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

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



Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel, huvudvärk, illamående eller trötthet kan ibland förekomma hos patienter som får antihypertensiv behandling, vilket kan försämra reaktionsförmågan. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

#### 4.8 Biverkningar

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

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

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

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

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens		
		Olmesartan/amlodipin kombination	Olmesartan	Amlodipin
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Leukocytopeni			Mycket sällsynta
	Trombocytopeni		Mindre vanliga	Mycket sällsynta
<b>Immunsystemet</b>	Allergisk reaktion/ läkemedelsöverkänslighet	Sällsynta		Mycket sällsynta
	Anafylaktisk reaktion		Mindre vanliga	
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hyperglykemi			Mycket sällsynta
	Hyperkalemi	Minde vanliga	Sällsynta	
	Hypertriglyceridemi		Vanliga	
	Hyperurikemi		Vanliga	
<b>Psykiska störningar</b>	Förvirring			Sällsynta
	Depression			Mindre vanliga
	Sömnighet			Mindre vanliga
	Irritabilitet			Mindre vanliga
	Nedsatt libido	Mindre vanliga		
	Humörsvängningar (inklusive ångest)			Mindre vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Dysgeusi			Mindre vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga (särskilt i början av

				behandlingen)
	Hypertoni			Mycket sällsynta
	Hypoestesi	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Letargi	Mindre vanliga		
	Parestesi	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Perifer neuropati			Mycket sällsynta
	Postural yrsel	Mindre vanliga		
	Sömnstörningar			Mindre vanliga
	Sömnighet			Vanliga
	Synkope	Sällsynta		Mindre vanliga
	Tremor			Mindre vanliga
	Extrapyramidal störning			Ingen känd frekvens
<b>Ögon</b>	Synrubbningar (inkl. diplopi)			Vanliga
<b>Öron och balansorgan</b>	Tinnitus			Mindre vanliga
	Vertigo	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
<b>Hjärtat</b>	Angina pectoris		Mindre vanliga	Mindre vanliga (inkl. förvärrad angina pectoris)
	Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)			Mindre vanliga
	Hjärtinfarkt			Mycket sällsynta
	Palpitationer	Mindre vanliga		Vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga		
<b>Blodkärl</b>	Hypotoni	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga		
	Vallningar	Sällsynta		Vanliga
	Vaskulit			Mycket sällsynta
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Bronkit		Vanliga	
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga		Vanliga
	Faryngit		Vanliga	
	Rinit		Vanliga	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärta		Vanliga	Vanliga
	Förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)			Mindre vanliga
	Förstoppning	Mindre vanliga		
	Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	
	Muntorrhet	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga

	Gastrit			Mycket sällsynta
	Gastroenterit		Vanliga	
	Gingival hyperplasi			Mycket sällsynta
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Pankreatit			Mycket sällsynta
	Smärta i övre buken	Mindre vanliga		
	Kräkningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Spure-liknande enteropati (se avsnitt 4.4)		Mycket sällsynta	
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda leverenzymmer		Vanliga	Mycket sällsynta (oftast i samband med kolestas)
	Hepatit			Mycket sällsynta
	Gulsot			Mycket sällsynta
	Autoimmun hepatit*		Ingen känd frekvens	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Alopeci			Mindre vanliga
	Angioödem		Sällsynta	Mycket sällsynta
	Allergisk dermatit		Mindre vanliga	
	Erythema multiforme			Mycket sällsynta
	Exantem		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Exfoliativ dermatit			Mycket sällsynta
	Hyperhidros			Mindre vanliga
	Fotosensibilitet			Mycket sällsynta
	Klåda		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura			Mindre vanliga
	Quinckes ödem			Mycket sällsynta
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hudmissfärgningar			Mindre vanliga
	Stevens-Johnson syndrome			Mycket sällsynta
	Urtikaria	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Toxisk epidermal nekrolys			Ingen känd frekvens	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Ankelsvullnad			Vanliga
	Artralgi			Mindre vanliga
	Artrit		Vanliga	
	Ryggsmärtor	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Muskelkramper	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga

	Myalgi		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i extremiteter	Mindre vanliga		
	Skelettsmärta		Vanliga	
<b>Njurar och urinvägar</b>	Akut njursvikt		Sällsynta	
	Hematuri		Vanliga	
	Ökad urineringsfrekvens			Mindre vanliga
	Miktionsstörningar			Mindre vanliga
	Nokturi			Mindre vanliga
	Pollakiuri	Mindre vanliga		
	Njurinsufficiens		Sällsynta	
	Urinvägsinfektion		Vanliga	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Erekttil dysfunktion/ impotens	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Gynekomasti			Mindre vanliga
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Bröstmärta		Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktsödem	Sällsynta	Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Influensaliknande symptom		Vanliga	
	Letargi		Sällsynta	
	Sjukdomskänsla		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ödem	Vanliga		Mycket vanliga
	Smärta		Vanliga	Mindre vanliga
	Perifert ödem	Vanliga	Vanliga	
	Pittingödem	Vanliga		
	<b>Undersökningar</b>	Ökat blodkreatinin	Mindre vanliga	Sällsynta
Ökat blodkreatininfosfokinaser			Vanliga	
Minskat blodkalium		Mindre vanliga		
Ökat blodurea			Vanliga	
Ökat blodurinsyra		Mindre vanliga		
Ökat gamma-glutamyltransferas		Mindre vanliga		
Viktminskning				Mindre vanliga
Viktökning				Mindre vanliga

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

Enskilda fall av rabdomyolys har rapporterats, som tidsmässigt sammanfallit med intag av angiotensin II-receptorblockerare. Enstaka fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats hos patienter behandlade med amlodipin.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Det finns ingen erfarenhet av överdosering av olmesartan/amlodipin.

Den mest troliga effekten av överdosering med olmesartanmedoxomil är hypotoni och takykardi.

Bradykardi kan uppstå om parasympatisk (vagal) stimulering har inträffat.

Överdoser med amlodipin kan förväntas ge uttalad perifer vasodilatation med märkbar hypotoni och eventuellt en reflexutlöst takykardi. Uttalad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

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

### Behandling

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

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med noggrann övervakning av hjärt- och lungfunktion, extremiteter i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion. Ett kärksammandragande medel kan bidra till att återställa käriltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockerare och kalciumantagonister, ATC-kod: C09DB02.

### Verkningsmekanism

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka är en kombination av en angiotensin II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, och en kalciumkanalblockerare, amlodipinbesilat. Kombinationen av dessa aktiva substanser har en additiv antihypertensiv effekt vilken sänker blodtrycket i högre grad än de enskilda komponenterna var för sig.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Olmesartan/amlodipin fast doskombination*

I en 8 veckors dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design med 1940 patienter (71% kaukasiska och 29% icke-kaukasiska patienter) gav behandling med varje doskombination av olmesartan/amlodipin signifikant större minskning av diastoliskt och systoliskt blodtryck än respektive komponent i monoterapi. Den genomsnittliga förändringen i systoliskt/diastoliskt blodtryck var dosberoende: -24/-14 mmHg (kombinationen 20mg/5 mg), -25/-16 mmHg (kombinationen 40 mg/5 mg) och -30/-19 mmHg (kombinationen 40 mg/10 mg).

Olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg sänkte sittande systoliskt/diastoliskt blodtryck med ytterligare 2,5/1,7 mmHg jämfört med olmesartan/amlodipin 20 mg/5 mg. På liknande sätt sänkte olmesartan/amlodipin 40 mg/10 mg sittande systoliskt/diastoliskt blodtryck med ytterligare 4,7/3,5 mmHg jämfört med olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg.

Andelen patienter som uppnådde blodtrycks målet (<140/90 mmHg för icke-diabetespatienter och <130/80 mmHg för diabetespatienter) var 42,5 %, 51,0 % och 49,1 % för olmesartan/amlodipin 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg respektive 40 mg/10 mg.

Majoriteten av den blodtryckssänkande effekten av olmesartan/amlodipin uppnåddes vanligtvis inom de två första behandlingsveckorna.

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

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

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

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

Hos patienter som fortsatte att få endast 5 mg amlodipin minskade systoliskt/diastoliskt blodtryck med -9,9/-5,7 mmHg efter ytterligare 8 veckor. Tillägg av 20 mg olmesartanmedoxomil resulterade i en sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck med -15,3/-9,3 mmHg och tillägg av 40 mg olmesartanmedoxomil resulterade i en sänkning av systoliskt/diastoliskt blodtryck med -16,7/-9,5 mmHg (p <0,0001).

Andelen patienter som uppnådde blodtrycks målet (<140/90 mmHg för icke-diabetespatienter och <130/80 mmHg för diabetespatienter) var 29,9 % för gruppen som fortsatte att få 5 mg amlodipin enbart, 53,5 % för olmesartan/amlodipin 20 mg/5 mg och 50,5 % för olmesartan/amlodipin 40 mg/5 mg.

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

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

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

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

*Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)*

Olmesartanmedoxomil är en selektiv angiotensin II typ 1 (AT<sub>1</sub>) receptorantagonist.

Olmesartanmedoxomil omvandlas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten olmesartan.

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

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

Efter dosering gång dagligen till patienter med hypertension, ger olmesartanmedoxomil en effektiv och jämn blodtrycksänkning under dosintervallet på 24-timmar. Dosering en gång dagligen gav samma blodtryckssänkning som dosering två gånger dagligen med samma totala dagliga dos. Vid kontinuerlig behandling uppnås maximal blodtryckssänkning senast 8 veckor efter behandlingsstart, även om en betydande del av den blodtryckssänkande effekten redan observerats efter 2 veckors behandling.

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

ROADMAP-studien (*Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) med 4447 patienter med typ 2-diabetes, normoalbuminuri och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, undersökte om behandling med olmesartan kunde fördröja starten av mikroalbuminuri. Under en uppföljningstid på 3,2 år i median fick patienter antingen olmesartan eller placebo i tillägg till andra antihypertensiva medel, förutom ACE-hämmare eller ARB.

Studien visade en signifikant riskreduktion i tid till förekomst av mikroalbuminuri, till fördel för olmesartan för den primära endpointen. Efter justering för skillnader i blodtryck var denna riskreduktion inte längre statistiskt signifikant. 8,2 % (178 av 2160) av patienterna i olmesartangruppen och 9,8 % (210 av 2139) i placebogruppen utvecklade mikroalbuminuri.

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

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

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

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

#### *Amlodipin (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)*

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

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

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

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

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

#### *Behandling för att förebygga hjärtattack-studie (ALLHAT)*

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ”Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) utfördes för att jämföra nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första behandlingsval jämfört med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid mild till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst en ytterligare riskfaktor för kranskärslsjukdom innefattande tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiedeltagandet) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärslsjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C



< 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), nuvarande cigarettökning (21,9 %).

Primär endpoint var sammansatt av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Det fanns ingen signifikant skillnad i primär endpoint mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: relativ risk (RR) var 0,98 95 % KI (0,90–1,07)  $p = 0,65$ . Bland sekundära endpoints var incidensen hjärtsvikt (en komponent i sammansatt kardiovaskulär endpoint) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25–1,52]  $p < 0,001$ ). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling (RR 0,96 95 % KI [0,89–1,02]  $p = 0,20$ ).

#### *Övrig information:*

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone och i kombination med Ramipril Global Endpoint Trial*) och VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) har undersökt kombinerad användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Olmesartan/amlodipin fast doskombination

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

### *Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)*

#### Absorption och distribution

Olmesartanmedoxomil är en prodrug. Den ombildas snabbt till den farmakologiskt aktiva metaboliten olmesartan av esteraser i tarmslemhinnan och i portblodet under absorption från mag-tarmkanalen. Ingen intakt olmesartanmedoxomil eller intakt sidokedjedel av medoxomil har detekterats i plasma eller exkret. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för olmesartan från en tablettformulering var 25,6 %.

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) av olmesartan uppnås inom två timmar efter peroral dosering med olmesartanmedoxomil. Plasmakoncentrationerna av olmesartan ökar ungefär linjärt med ökande perorala engångsdoser upp till cirka 80 mg.

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

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

Olmesartan binder med hög affinitet till plasmaprotein (99,7 %), men det är liten sannolikhet för kliniskt signifikanta interaktioner i form av bortträngning från proteinbindningsställen mellan olmesartan och andra aktiva substanser med hög bindning vid samtidig administrering (vilket bekräftas av bristen på en kliniskt signifikant interaktion mellan olmesartanmedoxomil och warfarin). Bindningen av olmesartan till blodkroppar är försumbar. Den genomsnittliga distributionsvolymen efter intravenös dosering är låg (16–29 l).

#### Metabolism och eliminering

Total plasma clearance var i typfallet 1,3 l/h (CV, 19 %), vilket var relativt långsamt jämfört med blodflödet i levern (cirka 90 l/h). Efter en peroral engångsdos av  $^{14}\text{C}$ -märkt olmesartanmedoxomil utsöndrades 10–16 % av den administrerade radioaktiviteten i urin (den stora majoriteten inom 24 timmar efter dosadministrering) och återstoden i faeces. Med utgångspunkt från den systemiska tillgängligheten på 25,6 % kan det beräknas att absorberat olmesartan utsöndras både via njurarna (cirka 40 %) och via levern och gallvägarna (cirka 60 %). All återfunnen radioaktivitet identifierades som olmesartan. Ingen annan väsentlig metabolit detekterades. Den enterohepatiska recirkulationen av olmesartan är minimal. Eftersom olmesartan i stor utsträckning utsöndras via gallvägarna är läkemedlet kontraindicerat hos patienter med gallvägsobstruktion (se avsnitt 4.3).

Den terminala halveringstiden för olmesartan varierade mellan 10 och 15 timmar efter flera perorala doser. Steady-state uppnåddes efter några få första doser och det var inga tecken på ytterligare ackumulering efter 14 dagar med upprepade doser. Njurclearance är cirka 0,5–0,7 l/h och är oberoende av dosen.

#### Läkemedelsinteraktioner

##### *Gallsyresekvestranten kolesevelam:*

Samtidig administrering av 40 mg olmesartanmedoxomil och 3750 mg kolesevelamhydroklorid hos friska subjekt resulterade i 28 % minskning av  $C_{\max}$  och 39 % minskning av AUC för olmesartan. Mindre effekt, 4 % och 15 % minskning av  $C_{\max}$  respektive AUC, observerades när olmesartanmedoxomil administrerades fyra timmar före kolesevelamhydroklorid. Halveringstiden för eliminering av olmesartan minskade med 50–52 % oberoende av om administreringen skedde samtidigt eller fyra timmar före kolesevelamhydroklorid (se avsnitt 4.5).

##### *Amlodipin (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)*

#### Absorption och distribution

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

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

#### Metabolism och eliminering

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

### Speciella populationer

#### Pediatrisk population (under 18 år):

Inga farmakokinetiska data från barn finns tillgängliga.

#### Äldre (65 år och äldre):

Hos hypertonipatienter ökade AUC vid steady-state med cirka 35 % hos personer i åldern 65–75 år och med 44 % hos personer  $\geq 75$  år jämfört med den yngre åldersgruppen (se avsnitt 4.2). Detta kan åtminstone delvis ha att göra med en genomsnittligt minskad njurfunktion i denna patientgrupp. Den rekommenderade doseringen för äldre är dock densamma, även om försiktighet bör iaktas vid dosökning.

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

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökade AUC för olmesartan vid steady-state med 62 %, 82 % och 179 % hos patienter med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

#### Nedsatt leverfunktion:

Efter en enstaka peroral administrering var AUC-värdena för olmesartan 6 % respektive 65 % högre hos patienter med lindrigt respektive måttligt nedsatt leverfunktion än hos motsvarande friska matchade kontrollpersoner. Två timmar efter administrering till friska försökspersoner, patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var den obundna fraktionen av olmesartan 0,26 %, 0,34 % respektive 0,41 %. Efter upprepade doser till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var AUC-medelvärdet för olmesartan åter ungefär 65 % högre än hos motsvarande friska försökspersoner. De genomsnittliga  $C_{max}$ -värdena för olmesartan var likartade hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos friska försökspersoner. Olmesartanmedoxomil har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

I en 3-månaders toxicitetsstudie med upprepade doser av oralt administrerad olmesartanmedoxomil/amlodipin i kombination hos råttor observerades följande: minskningar i röda blodkroppsp parametrar samt njurförändringar, vilka båda kan induceras av olmesartanmedoxomil komponenten, förändringar i tarmen (luminal dilatation och diffus slemhinneförtjockning av ileum och kolon), binjurarna (hypertrofi i glomerulära kortikala cellerna och vakuolering av de fascikulära kortikala cellerna) och hypertrofi av kanalerna i bröstkörtlarna som kan induceras av

amlodipinkomponenten. Dessa förändringar varken förstärkte något av den tidigare rapporterade och existerande toxiciteten hos de enskilda komponenterna eller inducerade någon ny toxicitet, och inga toxikologiska synergieffekter observerades.

#### Olmesartanmedoxomil (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)

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

Liksom andra AT<sub>1</sub>-receptorantagonister visade sig olmesartanmedoxomil öka incidensen av kromosombrott i cellkulturer *in vitro*. Inga relevanta effekter observerades i flera *in vivo* studier med olmesartanmedoxomil vid mycket höga orala doser upp till 2000 mg/kg. Samlade data från omfattande genotoxicitetstester tyder på att det är mycket osannolikt att olmesartan är genotoxiskt under kliniska användningsförhållanden.

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

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

#### Amlodipin (aktiv substans i Olmesartan medoxomil/Amlodipine Krka)

##### *Reproduktionstoxikologi:*

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

##### *Nedsatt fertilitet:*

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

##### *Carcinogenes, mutagenes:*

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

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Silikoniserad mikrokristallin cellulosa  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Filmdragering för 20 mg/5 mg filmdragerade tabletter:*

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talk

#### *Filmdragering för 40 mg/5 mg filmdragerade tabletter:*

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

#### *Filmdragering för 40 mg/10 mg filmdragerade tabletter:*

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter i en ask.  
Blister (OPA/Alu/PVC//Alu), kalenderförpackning: 14, 28, 56 och 98 filmdragerade tabletter i en ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg/5 mg: 34576  
40 mg/5 mg: 34577  
40 mg/10 mg: 34578

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

Datum för det första godkännandet: 30.11.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.8.2022